FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929 — THÈSE N° 450

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

René WOLFF

Né à Colmar, le 29 janvier 1899
Ingénieur chimiste I. C. S.
Licencié ès sciences physiques
Préparateur à la Faculté de Médecine

Sur la

Mesure du Quotient respiratoire

et son application à l'étude du Métabolisme des Hydrates de carbone chez les Cancéreux

---

Président : M. DESGREZ, *Professeur*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1929

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929 — THÈSE N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

René WOLFF

Né à Colmar, le 29 janvier 1899
Ingénieur chimiste I. C. S.
Licencié ès sciences physiques
Préparateur à la Faculté de Médecine

Sur la

Mesure du Quotient respiratoire

et son application à l'étude du Métabolisme des Hydrates de carbone chez les Cancéreux

Président : M. DESGREZ, *Professeur*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1929

DOYEN. . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. M. LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Cinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeurs sans chaire	BRANCA. MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
AUBERTIN . Pathologie médicale.
BÉNARD (H.) Pathologie médicale.
BINET . . . . Physiologie.
BLANCHETIÈRE. Chimie biologique.
BROCQ . . . Pathologie chirurgicale
BRULÉ. . . . Pathologie médicale.
CADENAT . . Pathologie chirurgicale.
CATHALA . . Pathologie médicale.
CHABROL . . Pathologie médicale.
CHEVALLIER Pathologie médicale.
De GAUDART d'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
DOGNON. . . Physique.
DONZELOT . . Pathologie médicale.
ÉCALLE . . . Obstétrique.
FEY . . . . . Urologie.
GARNIER . . Pathologie expériment[le]
GASTINEL . . Bactériologie.
GATELLIER . Pathologie chirurgicale
GIROUD . . . Histologie.
HARVIER. . . Pathologie médicale.
HOVELACQUE Anatomie.
HUTINEL. . . Pathologie médicale.
JOANNON. . . Hygiène.
JOYEUX . . . Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
LEMAITRE. . Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX. . . Anatomie pathologique.
LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale.
LIAN. . . . . Pathologie médicale.
MERCIER (F.) Pharmacologie.
MONDOR. . . Pathologie chirurgicale
MOREAU. . . Pathologie médicale.
MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
MULON. . . . Histologie.
OBERLING. . Anatomie pathologique
OLIVIER. . . Anatomie.
PIÉDELIÈVRE Médecine légale.
PORTES . . . Obstétrique.
QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale.
RICHET. . . . Physiologie.
SÉZARY . . . Dermatologie et Syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur) . . Pathologie médicale
VAUDESCAL. Obstétrique
VELTER. . . . Ophtalmologie.
VERNE. . . . Histologie.
VIGNES. . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET. . . . . Pharmacologie.
GUÉNIOT. . . . . Obstétrique.
LEQUEUX . . . . . Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. . Parasitologie.
RETTERER. . Histologie.
ZIMMERN. . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.	
ALGLAVE. . .	Clinique chirurgicale.
AUVRAY. . . .	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU . .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.
LE LORIER . .	Clinique obstétricale.

MM.	
LÉRI	Clinique médicale.
MOCQUOT . .	Clinique chirurgicale.
PROUST. . . .	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ. .	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1789, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE NOTRE MAITRE

Le Professeur Fernand WIDAL

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DESGREZ

de l'Institut
Professeur de Chimie médicale à la Faculté

Hommage de reconnaissance
et de respectueux attachement.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ MAYER

Professeur au Collège de France

A MONSIEUR LE DOCTEUR CL. GAUTIER

Médecin des hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. JOLTRAIN

Ancien interne des hôpitaux

A M. le Professeur LEMIERRE.

A MM. les Professeurs agrégés ABRAMI, BINET, BLANCHETIÈRE, BRULÉ, LABBÉ, PASTEUR, VALLÉRY-RADOT.

A MM. les Docteurs BENARD, MAY, MOREAU, WEISSENBACH, médecins des hôpitaux, LEVEUF, chirurgien des hôpitaux.

A mes Amis, COFFIN, LAPORTE Maurice LÉVY, THOMAS, anciens internes des hôpitaux, R. BERNHEIM, chef de Laboratoire aux Enfants-Malades, RÉVEZ.

AVANT-PROPOS

Depuis l'époque récente où grâce aux travaux de l'école américaine la respiration et les échanges gazeux ont été recherchés d'une façon courante en clinique, de nombreux travaux ont paru qui étudient les dépenses énergétiques en pathologie plus particulièrement dans les états ressortissant au système neuro-végétatif et aux glandes à sécrétion interne. On a ainsi réuni des observations dont on peut tirer à l'heure actuelle quelques notions fondamentales applicables à la clinique journalière. On connaît par exemple dans presque tous les états pathologiques les variations du métabolisme basal; ces variations sont particulièrement importantes dans les troubles de la fonction thyroïdienne et il est possible d'en tirer un élément important pour leur diagnostic.

Mais l'étude des échanges gazeux a apporté en même temps une série d'autres renseignements d'importance inégale comme le débit respiratoire, la ventilation, sa fréquence et son intensité, la régularité de la respiration qui appartiennent en propre à la mécanique respiratoire et sont du domaine des fonctions cardiaques ou pulmonaires.

Cette étude a enfin apporté un dernier élément celui-là d'un intérêt plus général : la notion du quotient respiratoire qui est représenté par le rapport du volume d'acide carbonique éliminé par un sujet au volume d'oxygène qu'il a absorbé en même temps. Ce rapport varie essentiellement suivant la qualité des matériaux brulés par l'organisme, sucre graisse, protéines, et suivant leurs proportions relatives.

Tandis que le métabolisme basal permet ainsi de connaître l'intensité des combustions dans l'organisme, le quotient respiratoire nous fait connaître la nature de ces échanges. Il permet de préciser quelle est la proportion des trois principes immédiats qui participent aux oxydations de l'organisme. Ajoutons qu'à l'heure actuelle la recherche du quotient respiratoire est la seule méthode applicable en clinique qui nous permette de connaître rapidement le métabolisme alimentaire en ce qui concerne la combustion des graisses et des hydrates de carbone.

Mais jusqu'à nos jours, cette étude a été moins féconde en résultats pratiques que celle du métabolisme basal cela pour des raisons d'ordre physiologique et d'ordre technique.

Du point de vue physiologique on sait que les métabolismes des hydrates de carbone, des graisses et des protéines sont intimement intriqués et varient beaucoup suivant les réserves de l'organisme en principes combustibles. L'étude du Q. R. est donc délicate. D'autre part, la mécanique respira-

toire,en particulier la ventilation, influe d'une façon non négligeable sur les échanges. L'interprétation du Q. R. peut donc être sujette à des causes d'erreur.

Du point de vue technique, la délicatesse et la longue durée des manipulations en rend difficile les mesures en série. Mais il semble que dans certains cas la recherche du quotient respiratoire puisse donner des renseignements intéressants. Nous avons appliqué cette méthode à l'étude du métabolisme des hydrates de carbone chez les cancéreux. Mais avant tout il nous a semblé, au cours de nos recherches, que les progrès dans cette voie étaient essentiellement liés à la possibilité de réaliser rapidement et aisément des mesures de ce genre. Nous avons à cet effet étudié une nouvelle méthode qui peut rendre d'utiles services particulièrement pour la recherche du quotient respiratoire en série.

PLAN

Dans la première partie de notre travail nous exposerons sommairement l'état actuel de nos connaissances sur le quotient respiratoire, ses variations physiologiques, les facteurs qui les déterminent, son interprétation lorsqu'on le mesure chez l'homme.

Nous indiquerons ensuite les techniques dont nous nous sommes servi et nous exposerons en détail notre nouvelle méthode.

La deuxième partie du travail est consacrée à l'étude des troubles du métabolisme des hydrates de carbone chez les cancéreux. Le métabolisme des hydrates de carbone dans la cellule cancéreuse nous est connu par les travaux de l'école de Warburg. Il est d'une importance primordiale dans la physiologie pathologique de la cellule cancéreuse; on a pu déceler les mêmes troubles dans les tumeurs cancéreuses *in vivo*. Le métabolisme des hydrates de carbone a été recherché chez l'animal entier et chez l'homme, soit par l'étude de la glyco-régulation ou par la mesure des variations du quotient respiratoire après administration de glycose, telle que nous l'avons pratiquée avec MM. Joltrain et Révez.

Sur la
Mesure du Quotient respiratoire
et son application à l'étude du Métabolisme des Hydrates de carbone chez les Cancéreux

---

PREMIÈRE PARTIE

LE QUOTIENT RESPIRATOIRE

Généralités.

Lorsqu'on mesure chez un sujet les échanges respiratoires, le volume d'oxygène qu'il consomme, et le volume d'acide carbonique qu'il élimine pendant le même temps, et qu'on établit le rapport de ces deux volumes, on obtient un chiffre qui varie de 0,67 à 1. C'est à ce rapport que Pflüger a donné le nom de « quotient respiratoire ». Des expériences très soignées exécutées par Regnault et Reiset et publiées en 1849 montrèrent que la valeur du quotient respiratoire dépendait de la nature des aliments ingérés et utilisés quelle que fût l'espèce

animale qu'on choisît pour ces études. Ces auteurs constatèrent que le quotient respiratoire variait chez le même animal de 1,02 à 0,64 suivant l'aliment qui avait été ingéré ; pour le même aliment il restait cependant constant et indépendant de la nature de l'espèce animale étudiée. Par exemple les oiseaux qui recevaient de la graine ou des chiens alimentés avec du pain (tous deux riches en hydrate de carbone) avaient des quotients respiratoires élevés variant de 1,02 à 0,96. Si l'alimentation était riche en protéines le quotient respiratoire était abaissé. Il l'était encore davantage lorsque lss animaux étaient soumis au jeûne et vivaient de leurs réserves. Dans ce dernier cas, les auteurs avaient obtenu des résultats identiques chez les herbivores et chez les carnivores qui s'expliquent du fait de la fonte de tissus riches en protéines qui survient dans ces circonstances. Le quotient respiratoire est donc sous la dépendance directe du métabolisme alimentaire.

Cette notion apparaît comme évidente lorsqu'on étudie de plus près les transformations chimiques liées aux échanges gazeux auxquels sont soumis les aliments dans l'organisme. Rappelons brièvement quel est le sort des sucres, des graisses et des protéines.

1° Métabolisme des hydrates de carbone. — Les hydrates de carbone ont pour formule générale : $(C^6H^{10}O^5)^n$. On sait qu'ils sont oxydés dans l'organisme en donnant $CO^2 + H^2O$.

La combustion du glucose par exemple peut être représentée par l'équation suivante :

$$\underset{\text{Glucose}}{C^6H^{12}O^6} + \underset{\text{Oxygène}}{6O^2} = \underset{\text{Ac. carb.}}{6CO^2} + \underset{\text{Eau}}{6H^2O}$$

Ainsi une molécule de sucre se combine avec 6 molécules d'oxygène et il en résulte 6 molécules d'acide carbonique et 6 molécules d'eau. Comme d'après la loi d'Avogadro des volumes moléculaires des gaz sont égaux et indépendants de leur composition, on en conclut que l'oxygène se combinant au glucose donne naissance à un volume égal de CO^2. Le quotient respiratoire devient donc égal à 1 lorsque seuls les sucres sont brûlés.

2° **Métabolisme des graisses**. — En prenant comme exemple la tripalmitine on peut représenter l'oxydation des graisses de la façon suivante : La tripalmitine a pour formule brute $C^{51}H^{98}O^6$. La combustion de la tripalmitine donne naissance à de l'eau et de l'acide carbonique et on peut la représenter par l'équation globale suivante :

$$\underset{\text{Tripalmitine}}{2(C^{51}H^{98}O^6)} + \underset{\text{Oxygène}}{145O^2} = \underset{\text{Ac. carb.}}{102CO^2} + \underset{\text{Eau}}{98H^2O}$$

Le rapport des volumes de CO^2 et de O^2 mis en jeu dans cette combustion est donc égal à : $\frac{102}{145} = 0{,}703$ c'est le quotient respiratoire qu'on mesurerait si la tripalmitine était oxydée exclusivement.

Si l'oxydation porte sur une graisse naturelle qui

est un mélange de plusieurs graisses simples on a des quotients respiratoires un peu différents. D'après Zuntz on a pour le lard un Q. R. de 0,707 et pour la graisse humaine un Q. R. de 0,713.

3° Oxydation des protéines.

	C.	H.	O.	N.	S.
D'après Loewy, 100 gr. d'albumine de viande contiennent .	52,38	7,27	22,68	16,65	1,28
Dont on retrouve dans les urines	9,406	2,663	14,99	16,28	1,12
Dans les fèces.....	1,471	0,212	0,889	0,37	
Il reste à oxyder	41,50	4,40	7,69		
7 gr. 69 de O intra-moléculaire peuvent oxyder 0 gr. 961 H .		— 0,961	— 7,69		
Il reste à oxyder par O^2 gazeux	41,50	+ 3,439			

Il faut pour cela 138 gr. 18 de O^2 et il se dégage 152 gr. 17 de CO^2.

Comme 1 gr. O^2 = 0 lit. 669

1 gr. CO^2 = 0 lit. 5087, il a été utilisé 96 l. 63 d'oxygène et dégagé 77 l. 39 de CO^2. Le Q. R. est donc $\frac{77,39}{96,63} = 0,801$.

Ainsi il suffit de formuler les équations chimiques qui représentent l'oxydation des principes immédiats pour se rendre compte des chiffres variables que peut donner le Q. R. et qu'on peut rencontrer chez les animaux soumis à un régime où l'un des trois corps prédomine.

4° Oxydations portant sur un mélange. —

Mais dans les conditions normales les régimes alimentaires sont mixtes et les oxydations portent alors sur un mélange de trois corps. Quels renseignements peut-on alors tirer de la valeur du Q. R. On peut déjà d'une manière approximative se rendre compte par exemple de l'activité de la glycolyse chez un sujet qu'on étudie à la suite d'une ingestion d'hydrates de carbone; cette activité est accrue ou abaissée suivant que le quotient respiratoire augmente ou diminue. La combustion des protéines ne semble pas alors être modifiée. D'après Dubois un sujet normal à jeun fait environ dériver 15 % de ses calories des matières protéiques ; ce taux n'est guère modifié au moment de l'assimilation des hydrates de carbone et il faut alors admettre que toute augmentation du Q. R correspond à une combustion plus importante des hydrates de carbone et à une diminution relative de la combustion des graisses, lorsque par ailleurs l'intensité des échanges n'a pas varié. Il est d'ailleurs possible de connaître d'une manière rigoureuse l'intensité des oxydations en ce qui concerne les graisses, les protéines et les hydrates de carbone ; la mesure se complique alors du fait qu'il est indispensable de connaître le taux de l'azote urinaire éliminé pendant la durée de l'épreuve. Les chiffres cités plus haut montrent que pour 100 gr. d'albumine de viande ingérés on trouve dans les urines 16 gr. 28 d'azote. Il faut faire intervenir dans la combustion 138 gr.18 d'oxygène et on retrouve 152 gr. 17 de CO^2 dans les

gaz d'expiration. A 1 gr. d'azote urinaire correspondent donc 8 gr. 45 d'oxygène (et 5 l. 905) et 9 gr. 35 de CO^2 (= 4 l. 758). On peut donc calculer la quantité d'oxygène et d'acide carbonique qui reviennent à la combustion des protéines. Il ne reste plus qu'à les défalquer de l'oxygène et de l'acide carbonique mis en jeu, dans l'épreuve respiratoire pendant le même temps qui correspond à l'élimination urinaire, pour permettre de calculer ainsi l'oxygène et l'acide carbonique qui correspondent à la combustion des graisses et à la combustion des hydrates de carbone.

Le Q. R. qu'on obtient ainsi est appelé le « Q. R. non-protéinique » et il est dès lors aisé au moyen des tables de Zuntz et Schumburg modifiées par Lusk, de connaître la quantité d'oxygène revenant aux combustions des deux corps et par un calcul simple la quantité de graisses et d'hydrates de carbone qui sont brûlés dans l'organisme (voir tableau page 21).

Le calcul peut être facilité par l'emploi du graphique de Michaëlis. En connaissant le Q. R., l'oxygène total consommé et l'azote éliminé durant l'épreuve, on peut par une simple lecture sur le graphique déterminer le nombre de calories % provenant des protéines et des hydrates de carbone et la répartition de l'oxygène entre ces deux principes.

Oxydation des mélanges d'hydrates de carbone et de graisses.

(Table de Zuntz et Schumburg, modifiée par Lusk).

Q. R.	Pourcentage d'oxygène total consommé		Pourcentage de chaleur produite	
	H. de C.	Graisse	H. de C.	Graisse
—	—	—	—	—
0,707	0	100,00	0	100,00
0,710	1,02	99,00	1,10	98,90
0,720	4,44	95,60	4,76	95,20
0,730	7,85	92,20	8,40	91,60
0,740	11,30	88,70	12,00	88,00
0,750	14,70	85,30	15,60	84,40
0,760	18,10	81,90	19,20	80,80
0,770	21,50	78,50	22,80	77,20
0,780	24,90	75,10	26,30	73,70
0,790	28,30	71,10	29,90	70,10
0,800	31,70	68,30	33,40	66,60
0,810	35,20	64,80	36,90	63,10
0,820	38,60	61,40	40,30	59,70
0,830	42,00	58,00	43,80	56,20
0,840	45,40	54,60	47,20	52,80
0,850	48,80	51,20	50,70	49,30
0,860	52,20	47,80	54,10	45,90
0,870	55,60	44,40	57,50	42,50
0,880	59,00	41,00	60,80	39,20
0,890	62,50	37,50	64,20	35,80
0,900	65,90	34,10	67,50	32,50
0,910	69,30	30,70	70,80	29,20
0,920	72,10	27,30	74,10	25,90
0,930	76,10	23,90	77,40	22,60
0,940	79,50	20,50	80,70	19,30
0,950	82,90	17,10	84,00	16,00
0,960	86,30	13,70	87,20	12,80
0,970	89,80	10,20	90,40	9,58
0,980	93,20	6,83	93,60	6,37
0,990	96,60	3,41	96,80	3,18
1,000	100,00	0	100,00	0

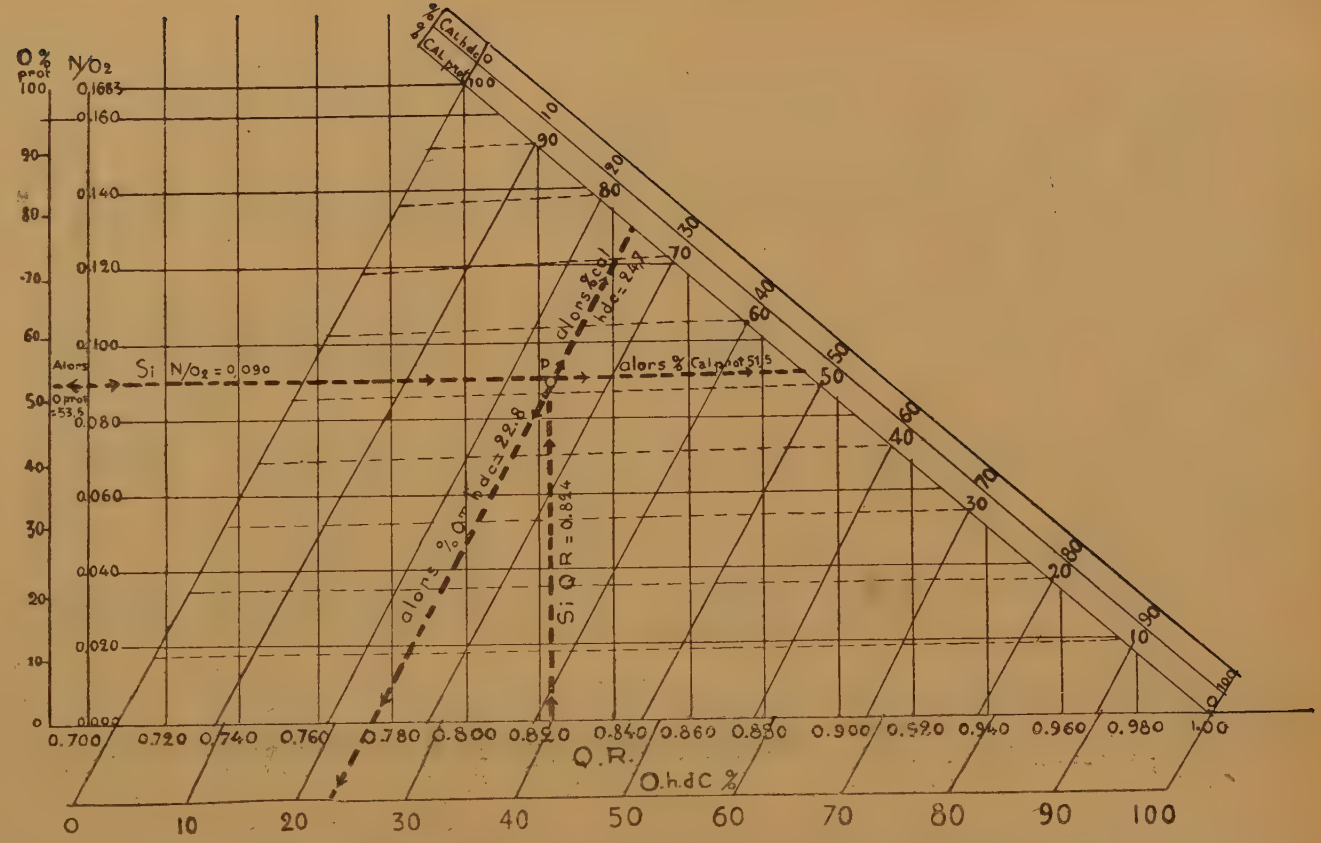


Fig. 1. — Abaque permettant de déterminer le pourcentage de calories, correspondant à la combustion des produits et des hydrates de carbone et le pourcentage d'oxygène utilisé dans leur combustion. (D'après Michaëlis).

Mesure du Quotient respiratoire.

Généralités.

Comme le Q. R. exprime le rapport du volume de CO^2 et de O^2 mis en jeu dans une épreuve respiratoire, les techniques qui se proposent de déterminer ce rapport sont des épreuves respiratoires dans lesquelles on mesure le taux de ces gaz dans les gaz de la respiration. Mais il nous faut d'abord dire un mot sur les conditions physiologiques dans lesquelles se font les échanges respiratoires.

La première question qui se pose est de savoir si les échanges respiratoires qu'on mesure chez un sujet sont l'image fidèle et instantanée des combustions qui ont lieu dans l'organisme. En d'autres termes, l'oxygène absorbé au niveau du poumon est-il immédiatement utilisé dans les tissus pour servir aux combustions et l'acide carbonique provenant des oxydations intra-cellulaires est-il immédiatement éliminé par les poumons ? La question ne se pose plus actuellement pour des épreuves respiratoires se prolongeant pendant un temps très long, par exemple plusieurs heures. Elle a été résolue par l'affirmative par Rubner et Atwater ; on sait d'ailleurs que l'organisme ne possède pas de dispositif permettant de faire de véritables réserves quelque peu importantes de gaz.

Mais lorsque les épreuves respiratoires sont de courte durée, par exemple de quelques minutes,

ainsi qu'il en est nécessairement dans les épreuves de clinique, cet état d'équilibre dynamique entre les échanges pulmonaires et les échanges au niveau des tissus est-il maintenu ? Si cet équilibre se maintenait, on devrait trouver des résultats identiques quelles que soient les conditions d'échanges dans l'un des organes où ceux-ci ont lieu, par exemple quelle que soit la mécanique respiratoire.

En ce qui concerne l'absorption d'oxygène il en est bien ainsi ; le sang se sature presque entièrement d'oxygène au niveau du poumon, indépendamment de la ventilation pulmonaire ; l'absorption d'oxygène est donc indépendante de l'intensité de cette ventilation. Mais il n'en est plus de même pour l'acide carbonique. Fixé dans le sang à l'état de bicarbonate alcalin il est éliminé lors de son passage dans l'alvéole pulmonaire suivant un mécanisme purement physique la diffusion et l'osmose. Cette diffusion est d'autant plus complète que l'air alvéolaire se renouvelle plus fréquemment c'est-à-dire que la ventilation pulmonaire est plus intense. Une surventilation pulmonaire amène donc une élimination excessive d'acide carbonique. On a trouvé que par ce mécanisme une quantité importante de CO^2 fixée lâchement dans les tissus et dans le sang, peut être éliminée par la surventilation tandis qu'elle reste bien constante dans la respiration ordinaire. Le Q. R. qu'on mesurerait ainsi serait considérablement augmenté, il peut même

dépasser l'unité et son interprétation ne peut plus correspondre à celle que nous en avons donné dans l'introduction de ce travail (1).

Le tableau suivant extrait d'un travail de Dubois montre l'effet de la surventilation sur le Q. R.

Sujets normaux 14 à 17 h. après le dernier repas.

Conditions expérimentales	Périodes de 15'	Par Kg CO^2 cc.	Par Kg O^2 cc.	Q.R.
Respiration normale.....	10 h. 35	269	348	0,77
Respir. profonde et rapide	11 h. 35	462	421	1,10
Respiration profonde	10 h. 37	443	424	1,05
Respiration normale ...	11 h. 35	304	406	0,75
6 h. au calorimètre.....	10 h. 10	336	431	0,77
Surventilation	11 h. 11	497	452	1,10
—	11 h. 55	503	457	11,0

La consommation d'oxygène est un peu augmentée dans ces épreuves en raison probablement de la surventilation excessive indiquant un surcroît de travail musculaire, mais on remarquera avant tout l'augmentation considérable de l'élimination de CO^2 ; le Q. R. dépasse ainsi l'unité.

1. Des Q. R. supérieurs à 1 ne correspondent d'ailleurs pas nécessairement à une surventilation. Bénédict et Carpenter les ont observés plusieurs fois chez des animaux gavés en équilibre respiratoire et on peut alors les rapporter à la transformation des sucres en graisses qui représente un mode de mise en réserve des sucres comme cela a lieu dans le gavage. L'équation chimique qui correspond à cette transformation permet d'ailleurs de calculer des Q. R. supérieurs à 1.

On peut observer une respiration analogue mais involontaire chez certains sujets, particulièrement chez les sujets nerveux ; ces sujets présentent en plus une respiration très irrégulière. Il est donc de toute première nécessité, si on se propose de déterminer correctement le Q. R., d'empêcher la surventilation. Toute technique et les travaux qui ne tiennent pas compte de cette nécessité sont donc entachés d'erreur.

Nous avons observé qu'il est relativement facile d'accoutumer le sujet à respirer normalement en le soumettant à une ou deux épreuves préliminaires de 5 à 6' avant l'épreuve proprement dite ; il est également indispensable de s'assurer de la régularité de la respiration. L'inscription sur un tracé des mouvements respiratoires telle qu'on l'obtient avec l'appareil de Bénédict-Roth et dont nous nous servons dans notre nouvelle technique nous est alors d'un grand secours. Si on emploie une technique différente il est utile d'enregistrer les mouvements respiratoires au moyen d'un pneumographe ou au moins de compter le nombre de respirations par minutes et de calculer le débit respiratoire. Enfin, quelques sujets très nerveux, mais fort heureusement, assez rares ne parviennent pas à respirer normalement dès qu'ils ont un appareil quelconque adapté sur la bouche. La recherche du Q. R. n'est alors plus possible par une épreuve de courte durée.

Pour des recherches de grande précision la posi-

tion du corps semble également avoir une grande importance. On se mettrait suivant Bénédict à l'abri d'une surventilation même très légère en étudiant les échanges de sujets se trouvant dans la position assise.

Méthode eudiométrique. — Nous avons employé pour nos recherches sur les modifications du Q. R. après administration d'hydrates de carbone le dispositif classique en nous servant d'un appareil à analyse des gaz du type de Laulanié. Pour des raisons de commodité nous avons remplacé le masque respiratoire de Tissot par un dispositif formé d'un tube en T sur les branches latérales duquel sont fixées deux soupapes s'ouvrant l'une au moment de l'inspiration, l'autre au moment de l'expiration. La branche médiane porte à son extrémité une pièce buccale en caoutchouc du modèle de celles employées dans la méthode de Bénédict. La soupape d'expiration est reliée au moyen d'un tube souple à un sac de caoutchouc d'une contenance de 70 litres environ et qui peut être fermé par un robinet à trois voies. Avant de procéder à l'épreuve proprement dite nous avons toujours pratiqué une épreuve à blanc, en obligeant le sujet à respirer pendant environ 5 minutes à travers une pièce buccale et à travers le système à soupape, le nez étant obturé par une pince. Après ce temps le sujet est accoutumé et on passe à l'épreuve proprement dite en recueillant les gaz d'expiration dans le sac de caoutchouc.

Il suffit pour cela d'ouvrir le robinet à trois voies qui est relié au moyen du tube de caoutchouc à notre dispositif à soupapes. On a soin de noter exactement le temps pendant lequel on aura recueilli les gaz et de compter le nombre de mouvements respiratoires par minute.

L'analyse des gaz se fait sur un échantillon moyen des gaz d'expiration tel qu'on l'obtient en prélevant les gaz du sac de caoutchouc.

Nous n'insisterons pas sur la technique analytique de Laulanié. Nous avons exactement suivi celle exposée par Plantefol. Le calcul du Q. R. exige la détermination de deux autres nombres, la teneur en acide carbonique et en oxygène de l'air inspiré. Enfin le débit respiratoire doit être mesuré si l'on veut connaître également la dépense calorique totale. Il est donc nécessaire de faire une analyse de l'air atmosphérique. Quant au débit respiratoire on le détermine en faisant passer les gaz d'expiration sur un compteur à gaz étalonné et donnant une précision de 2 %. Nous avons renoncé à l'emploi du spiromètre à cadran qui souvent donne des résultats erronés et qui se détériore facilement. Il ne reste plus qu'à calculer la différence des teneurs en acide carbonique et en oxygène des gaz d'expiration et de l'air atmosphérique et d'en établir le rapport pour obtenir le Q. R. apparent. On obtient très simplement le Q. R. réel au moyen des tables de Janet (Tableau I).

TABLEAU I

Rapport entre le Q. R. apparent et le Q. P. réel.

Q. R. app.	1	Q. R. réel	1
—	0,99	—	0,987
—	0,98	—	0,974
—	0,97	—	0,962
—	0,96	—	0,949
—	0,95	—	0,937
—	0,94	—	0,924
—	0,93	—	0,911
—	0,92	—	0,900
—	0,91	—	0,888
—	0,90	—	0,876
—	0,89	—	0,864
—	0,88	—	0,851
—	0,87	—	0,841
—	0,86	—	0,828
—	0,85	—	0,814
—	0,84	—	0,806
—	0,83	—	0,794
—	0,82	—	0,783
—	0,81	—	0,773
—	0,80	—	0,760
—	0,79	—	0,747
—	0,78	—	0,734
—	0,77	—	0,723
—	0,76	—	0,714
—	0,75	—	0,703
—	0,74	—	0,692
—	0,73	—	0,681
—	0,72	—	0,670
—	0,71	—	0,658
—	0,70	—	0,646
	0,60	—	0,548

Pour déterminer la quantité d'oxygène consommée par le sujet il est nécessaire tout d'abord de connaître le débit de CO^2 c'est-à-dire l'acide carbonique éliminé durant une heure, c'est le produit du débit respiratoire corrigé à 0° et 760 mm. au moyen des tables de Haldane par la teneur en acide carbonique des gaz d'expiration. Enfin le taux d'oxygène consommé s'obtient en divisant ce chiffre par le Q. R. réel. L'équivalent calorique de l'oxygène est en moyenne de 4 cal. 83 pour un titre d'oxygène. Il varie légèrement en fonction du Q. R. ainsi qu'il résulte du tableau III.

TABLEAU II

	Pression							
	740	745	750	755	760	765	770	775
10°	0,928	0,934	0,940	0,947	0,953	0,959	0,966	0,972
11°	0,924	0,930	0,936	0,943	0,949	0,955	0,962	0,968
12°	0,920	0,926	0,932	0,938	0,944	0,951	0,957	0,963
13°	0,915	0,922	0,928	0,934	0,941	0,947	0,953	0,959
14°	0,911	0,918	0,924	0,930	0,936	0,943	0,949	0,955
15°	0,907	0,913	0,920	0,926	0,932	0,938	0,944	0,951
16°	0,903	0,909	0,915	0,922	0,928	0,934	0,940	0,946
17°	0,899	0,905	0,911	0,917	0,924	0,930	0,936	0,942
18°	0,895	0,901	0,907	0,913	0,919	0,925	0,932	0,937
19°	0,890	0,896	0,903	0,909	0,915	0,921	0,927	0,933
20°	0,886	0,892	0,898	0,904	0,910	0,917	0,923	0,929
21°	0,882	0,889	0,894	0,900	0,906	0,912	0,918	0,925
22°	0,877	0,883	0,889	0,895	0,901	0,908	0,914	0,920
23°	0,873	0,879	0,885	0,891	0,897	0,903	0,909	0,915
24°	0,866	0,874	0,880	0,886	0,892	0,898	0,904	0,910
25°	0,864	0,870	0,876	0,882	0,888	0,894	0,900	0,909

Cœfficients de réduction, permettant de calculer le volume d'un gaz sec à 0° et 760 mm. lorsqu'il a été mesuré saturé d'humidité et à différentes températures et pression. (HALDANE).

TABLEAU III

Cœfficients caloriques de l'oxygène (Janet)

Q. R. réel	1	Coef. calor.	5,05
—	0,99	—	5,03
—	0,98	—	5,03
—	0,97	—	5,01
—	0,96	—	5,00
—	0,95	—	4,99
—	0,94	—	4,97
—	0,93	—	4,96
—	0,92	—	4,95
—	0,91	—	4,94
—	0,90	—	4,92
—	0,89	—	4,91
—	0,88	—	4,90
—	0,87	—	4,89
—	0,86	—	4,88
—	0,85	—	4,86
—	0,84	—	4,85
—	0,83	—	4,84
—	0,82	—	4,83
—	0,81	—	4,81
—	0,80	—	4,80
—	0,79	—	4,79
—	0,78	—	4,78
—	0,77	—	4,76
—	0,76	—	4,75
—	0,75	—	4,74
—	0,74	—	4,73
—	0,73	—	4,71
—	0,72	—	4,70
—	0,71	—	4,69

Au moyen du dispositif que nous venons de décrire nous avons fait de nombreuses détermina-

tions du Q. R. et de la consommation d'oxygène avant et après l'ingestion de sucre chez le sujet normal et pathologique. En suivant scrupuleusement les détails techniques, on obtient au moyen de cette méthode des résultats corrects.

Mais tous ceux qui ont déjà pratiqué ces épreuves savent combien sont délicates les analyses et combien elles demandent un long apprentissage. C'est une des raisons qui s'opposent à une diffusion plus complète de cette méthode dans la clinique.

Il est un autre point non moins important en pratique, c'est le temps nécessaire à l'exécution d'une analyse. Pour faire une analyse correcte il faut environ une quarantaine de minutes. On s'aperçoit alors qu'il devient difficile de répéter les épreuves respiratoires à plusieurs reprises dans la même matinée, si l'on ne dispose pas de plusieurs appareils de Laulanié. Ainsi cette méthode tout en donnant de bons résultats n'est pas pratique pour une étude systématique du Q. R. en clinique en raison de la difficulté et de la longue durée des manipulations.

Nouvelle méthode clinique. — Nous avons donc jugé utile d'étudier une méthode qui éviterait tous ces inconvénients et plus particulièrement la grosse perte de temps qui résulte de l'analyse des gaz. Celle-ci est surtout longue et délicate pour l'analyse de l'oxygène. Nous avons tourné la difficulté en utilisant pour la détermination de l'oxygène con-

sommé l'appareil à circuit fermé de Bénédict qui permet de faire cette mesure d'une façon presque automatique. Pour l'analyse de l'acide carbonique de l'air expiré nous avons utilisé un eudiomètre que nous avons fixé sur l'appareil de Bénédict. Cette dernière analyse se fait en une à deux minutes. Pour connaître le débit respiratoire nous avons imaginé un compteur électrique fixé sur la poulie de renvoi de l'appareil de Bénédict. On calcule enfin le Q. R. en établissant le rapport des volumes de CO^2 et de O^2 mis en jeu pendant toute la durée de l'épreuve.

Description de l'appareil.

1° Dispositif pour la mesure de la consommation d'oxygène.

Ce dispositif est établi sur le modèle de l'oxygénographe de Frédéric et il a été mis au point par Bénédict pour l'étude de la consommation de l'oxygène chez l'homme ; il est schématisé sur la fig. 2. Une cloche métallique très légère et exactement cylindrique plonge dans un récipient rempli d'eau et est maintenue en équilibre par un contre-poids auquel elle est reliée au moyen d'un fil passant sur une poulie située au-dessus de la cloche. L'espace clos de la cloche est relié au moyen de deux tubes à une pièce buccale qu'on fixe d'autre part dans la bouche du sujet qu'on étudie et dont le nez aura été obturé au moyen d'une pince. Le sujet respire ainsi dans une atmosphère confinée. Une masse de chaux sodée spéciale intercalée sur le trajet res-

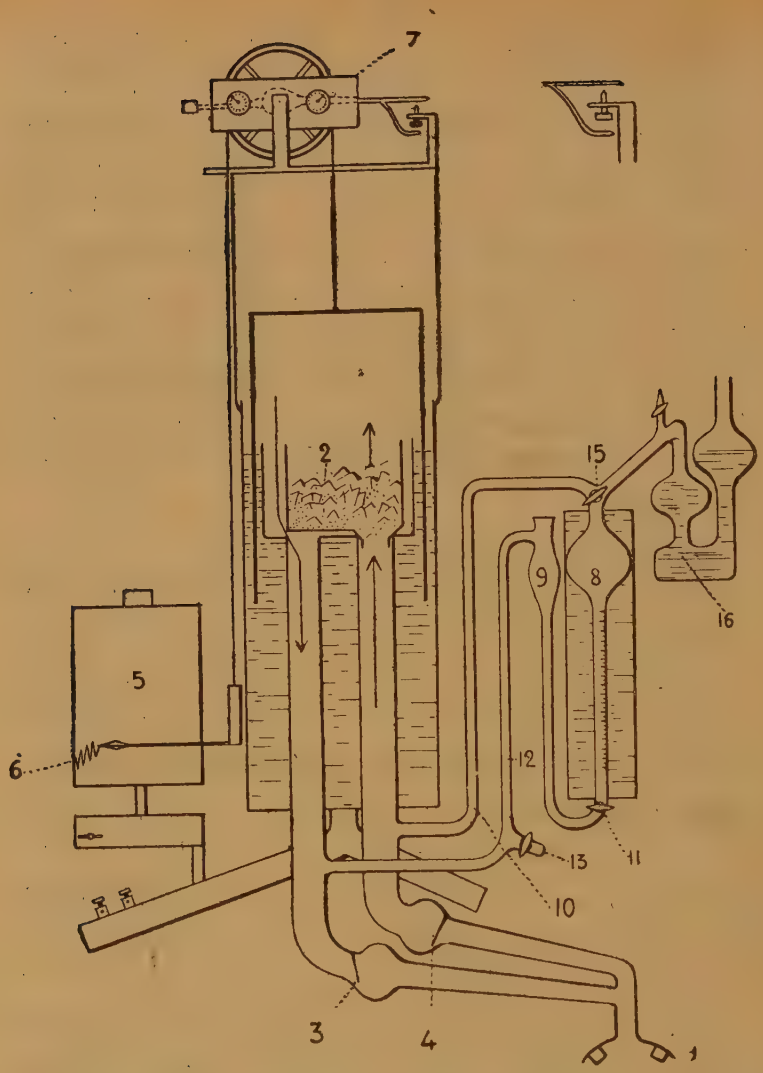


Fig. 2. — Schéma de notre appareil pour la mesure du Q. R.

piratoire et plus exactement située à l'intérieur de la cloche dans un récipient est traversée à chaque expiration par les gaz venant du poumon ; durant ce passage elle débarrasse entièrement ces gaz de

l'acide carbonique (1). Le récipient à chaux sodée possède un fond muni d'un orifice d'entrée des gaz qui est fermé par une toile métallique. Les gaz d'expiration doivent donc traverser toute l'épaisseur de la chaux sodée. Pour assurer une absorbtion complète de CO^2 indispensable dans notre appareil, nous avons fait construire un récipient qui pouvait contenir 1-2 kgr. de chaux et une épaisseur de 30 centimètres. L'expérience nous a alors montré que l'acide carbonique non absorbé était inférieur à 0,1 %. Grâce au jeu de deux soupapes (3 et 4) fixées sur les deux tubes et s'ouvrant en sens inverse on réalise un véritable circuit respiratoire dans le sens indiqué par les flèches sur la fig. 2. Comme les gaz d'expiration sont toujours purifiés au contact de la chaux sodée, il devient possible de respirer ainsi dans un circuit fermé aussi longtemps qu'il reste de l'oxygène dans la cloche. Sous l'influence des mouvements respiratoires la cloche s'abaisse et s'élève alternativement, mais son niveau baisse progressi-

1. La chaux sodée ordinaire contient de 20 à 45 % de soude caustique ; elle est donc très déliquescente et se transforme aisément en une masse compacte imperméable au gaz. Or il est indispensable de disposer d'une masse absorbante très poreuse et non hygroscopique afin que le sujet n'éprouve aucune gêne respiratoire. La chaux sodée spéciale de Wilson préparée primitivement pour les masques à gaz semble bien remplir toutes ces conditions. C'est une substance granuleuse non déliquescente et très active préparée d'après un procédé breveté (Brevet américain n° 1333 524). Elle possède un pouvoir absorbant pour CO^2 qui est trois à cinq fois plus élevé que celui de la chaux sodée ordinaire. De plus sa teneur en H^2O est de 15-19 % et elle n'absorbe pas l'humidité des gaz qui la traversent. Une charge de 1-2 kgr. peut suffire pour 15-20 épreuves.

vement, l'oxygène étant progressivement transformé en acide carbonique, lui-même fixé sur la chaux sodée. Si on inscrit suivant P. Roth les oscillations de la cloche sur un tambour enregistreur (5) on obtient un tracé dont les sommets correspondant à l'expiration sont situés sur une ligne droite inclinée sur l'horizontale (6). La différence de hauteur de cette droite entre le début et la fin de l'expérience reproduit la dénivellation de la cloche et il ne reste plus qu'à multiplier le chiffre ainsi obtenu par la constante de la cloche (1) pour obtenir la quantité d'oxygène consommée pendant l'épreuve.

Bénédict et ses collaborateurs, dans un grand nombre de recherches faites avec cette méthode ont obtenu des résultats aussi précis que ceux qu'on obtient par l'analyse des gaz. Le tableau suivant extrait d'un travail de Bénédict reproduit des expériences faites pendant plusieurs jours sur un même sujet ; la consommation d'oxygène est constante.

Consommation d'oxygène pendant des épreuves de durée égale.

Temps	14 h. 53	176 cc.
—	11 h. 53	173 cc.
—	8 h. 37	170 cc.
—	14 h. 05	173 cc.
—	11 h. 53	171 cc.
—	8 h. 07	172 cc.
—	11 h. 50	171 cc.
—	9 h. 45	169 cc.
—	6 h. 07	170 cc.

1. On appelle constante de la cloche le chiffre qui représente a capacité de la cloche par mm. de hauteur.

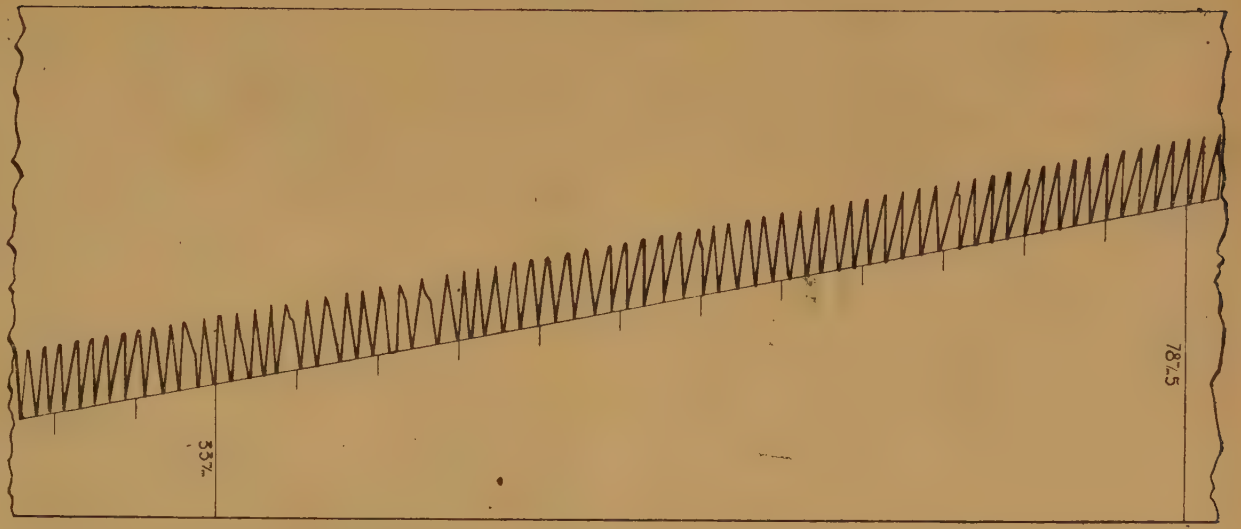


Fig. 3. — Tracé obtenu au moyen de l'appareil et permettant de calculer la consommation d'oxygène. La dénivellation de la cloche a été de (78,5-33) ≡ 55mm,5 (en 12 min.) (Tracé obtenu dans une épreuve avec de l'alcool).

Nous avons fait nous-même avec l'appareil de Bénédict plusieurs centaines de mesures et nous avons obtenu des résultats concordants, sauf quelques rares exceptions.

2° Mesure du débit respiratoire total.

En s'aidant du tracé obtenu par la méthode de Bénédict-Roth on peut mesurer au moyen d'une règle les lignes correspondant à la montée de la cloche et en les totalisant calculer le débit respiratoire total. Ce procédé a été appliqué par Bénédict ; il est cependant assez long et sujet à de nombreuses erreurs. Nous avons remplacé cette méthode par un compteur automatique (7) qui est accouplé à un système de débrayage électrique mû par un accumulateur et qui fait que seuls les mouvements de la poulie correspondant à l'ascension de la cloche et par suite à l'expiration, sont enregistrés. La fig. 4 en donne un dessin schématique.

Un fléau (1) équilibre par une petite masse (1') et monté fou sur l'axe de la poulie est pressé contre la poulie par un très léger ressort (3) suffisant pour permettre à la poulie d'entraîner le fléau lorsqu'aucune résistance ne s'exerce sur ce dernier, mais insuffisante à réaliser l'entraînement si une résistance, même légère, s'y oppose. L'extrémité du fléau porte un contact (4) sur la trajectoire duquel est disposé un contact (6) fixé à la masse. Le contact (6) est placé de façon à former butée entre le fléau et un isolant (5) également fixé sur l'extrémité du fléau afin de limiter à une valeur aussi réduite

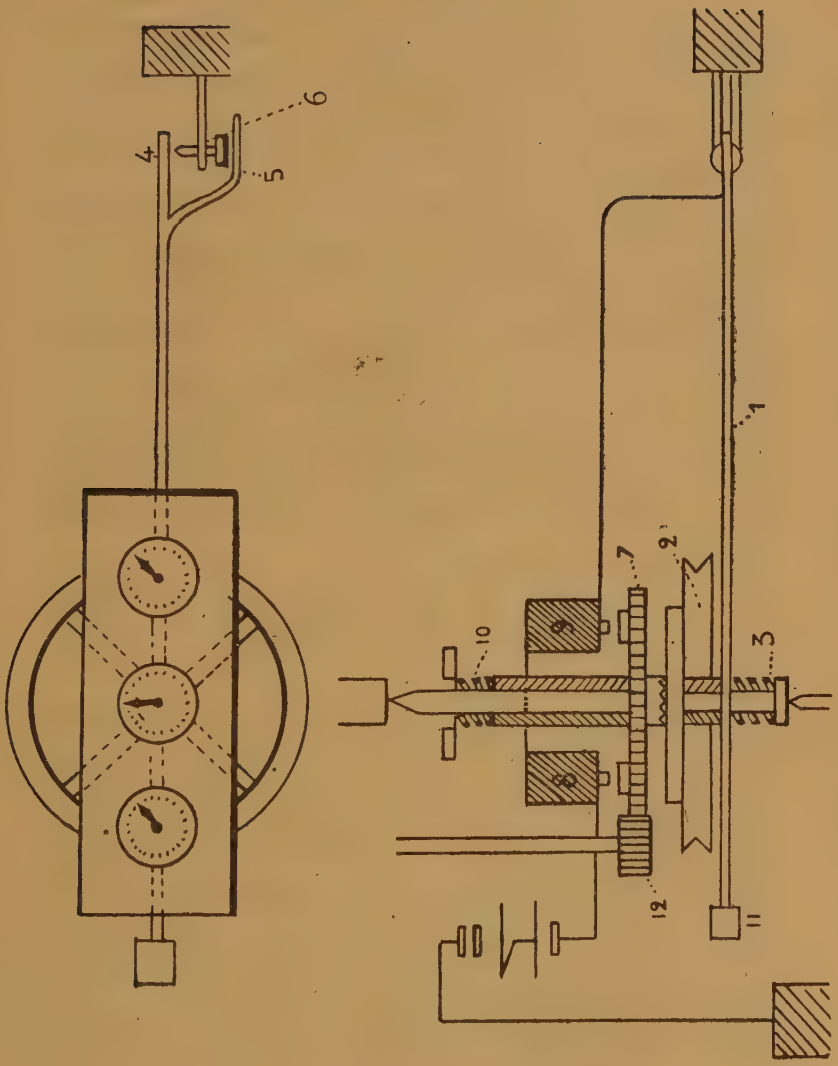


Fig. 4. — Schéma du compteur automatique.

que possible les déplacements du fléau. Une roue dentée (7) est d'autre part montée fou sur l'axe de la poulie ; cette roue est soumise à un rappel élastique (10) qui en l'absence de toute cause extérieure met en prise les griffes (11) avec les parties correspondantes de la poulie (2) recouvertes d'une lamelle de cuir. Dans ces conditions la roue dentée (7) et la poulie (2) sont solidarisées angulairement ; elles cessent de l'être lorsque la roue (7) se déplace le long de l'axe ; ce déplacement peut être produit par deux électro-aimants disposés par rapport à la roue (7) de façon que lorsqu'ils sont excités ils attirent cette dernière pour rompre la liaison en vigueur avec la poulie. La fermeture du circuit est effectuée par le contact mobile (4,6).

La roue dentée (7) est enfin reliée à une autre roue (12) qui commande un compteur, étalonné en volume par rapport à la cloche.

Ainsi lorsque la poulie tourne dans le sens qui correspond à la montée de la cloche, le contact (4,6) est rompu et la poulie entraîne la roue dentée pour actionner le compteur. Lorsque la poulie tourne en sens inverse, elle entraîne le fléau dont le contact (5) s'appuie sur le contact (6) et ferme le circuit d'excitation des électro-aimants. Ces derniers attirent la roue (7) et rompent la liaison en vigueur entre la poulie et la roue dentée qui se trouve alors immobilisée. Pendant la respiration le compteur ne se mettra en marche qu'au moment de l'expiration et reste immobile pendant toute la durée de l'inspira-

tion. Il totalise donc les volumes d'air expirés pendant toute l'épreuve.

On remarquera que ce dispositif peut être réalisé de façon à ne mettre en jeu pour son fonctionnement que des résistances négligeables impropres à fausser les indications enregistrées et que son action est pratiquement instantanée puisque les déplacements très réduits de l'extrémité du fléau correspondent à un déplacement angulaire négligeable de la poulie.

Prélèvement et analyse des gaz d'expiration. — Pour avoir tous les éléments nécessaires au calcul de Q. R. il reste à déterminer la teneur en CO^2 d'un échantillon moyen des gaz d'expiration ; cette analyse se fait dans un eudiomètre (8) de capacité de 100 cc. dont 10 cc. sont gradués au $\frac{1}{10}$. Cet eudiomètre est reliée par un tube de caoutchouc à un récipient (9) contenant du mercure et formant vase communicant avec l'eudiomètre ; l'eudiomètre étant d'autre part relié au tube d'expiration (1) au moyen d'un tube semi-capillaire (10) il est possible par le jeu des vases communicants de prélever un échantillon des gaz d'expiration ; ce prélèvement peut au moyen d'un robinet (11) être réglé de façon à exiger toute la durée d'expérience ; on obtient ainsi un échantillon de composition moyenne. Il convient de remarquer que le prélèvement de 100 cc. d'air pro-

1. Sur notre photographie l'eudiomètre est branché sur un flacon mélangeur intercalé sur le trajet des gaz d'expiration. Nous l'avons supprimé par la suite.

venant du circuit respiratoire fait nécessairement diminuer le niveau de la cloche spirométrique et qu'il ne résulte des irrégularités sur le tracé ; pour pallier à cette cause d'erreur il suffit pendant tout le temps que dure le prélèvement de relier l'ampoule (9) formant vase communicant à l'appareil respiratoire au moyen d'un tube de caoutchouc. Lors du prélèvement de l'échantillon de gaz le mercure passant dans l'ampoule (9) va y déplacer un volume égal de gaz qui passe dans le circuit respiratoire.

Nous n'insistons pas sur l'analyse du gaz ; il est évident que celle-ci doit-être faite avec les précautions d'usage.

Afin de réduire la durée de l'analyse nous avons apporté quelques légères modifications au dispositif classique. Nous n'avons par exemple pas jugé utile de laisser à la surface du mercure une petite quantité de liquide ayant pour but de saturer les gaz d'humidité, ces derniers étant toujours des gaz d'expiration sont naturellement saturés d'humidité à la température ordinaire. L'écoulement du liquide le long des parois de l'eudiomètre qui oblige à une attente de 2 à 3' avant chaque lecture n'avait pour effet que de prolonger inutilement la durée de l'analyse. Afin d'accélérer l'équilibre thermique des gaz avec l'eau du thermostat qui entoure l'eudiomètre, nous avons fait passer le tube d'arrivée des gaz à analyser à travers le thermostat (1) il peut égale-

1. Sur le cliché le tube est situé à l'extérieur du thermostat.

ment être avantageux de choisir un tube d'arrivée qui soit fait d'une matière très conductrice de la chaleur, comme par exemple le cuivre. Enfin nous avons rempli le laboratoire à potasse de tubes de verre afin d'augmenter la surface de contact.

4° **Recherche du Q.R.** — Avec un dispositif ainsi conçu, la mesure du Q.R. devient très aisée. Le sujet doit être de préférence assis dans un fauteuil à dossier légèrement incliné. On remplit le spiromètre d'oxygène et le sujet respire à travers une pièce buccale en caoutchouc, ayant le nez obturé d'autre part au moyen d'une pince. Avant de procéder à l'épreuve proprement dite il faut s'assurer de la régularité de la respiration et de l'étanchéité de l'appareil. Il est aisé de se rendre compte de la régularité de la respiration en examinant le tracé dont les mouvements oscillants doivent avoir des amplitudes à peu près égales. Une respiration un peu plus profonde se répétant de temps à autre ne modifie en rien les échanges respiratoires. Il nous a semblé qu'il était facile d'obtenir des tracés très réguliers en attirant l'attention du sujet sur l'importance d'une respiration normale et régulière et en lui permettant d'observer son tracé respiratoire pendant l'épreuve. Un sujet non entraîné arrive ainsi après quelques irrégularités durant la première et deuxième minute à respirer régulièrement.

On peut se rendre compte de l'étanchéité du circuit respiratoire en surchargeant la cloche suivant

les indications de Bénédict d'un poids d'environ 50 grammes après une à deux minutes. Le tracé doit garder la même inclinaison sur l'horizontale.

Il faut également immobiliser les aiguilles du compteur dans la position zéro en établissant un circuit permanent au moyen d'un interrupteur. Le début de l'épreuve sera marqué d'un trait à la plume sur le papier ; en même temps on amène l'interrupteur dans la position de marche. On prolonge l'épreuve pendant 5 à 6 minutes pendant lesquelles on a soin de prélever un échantillon de gaz dans l'eudiomètre. Pour marquer la fin de l'épreuve on trace un deuxième trait à la plume sur le tracé en même temps qu'on amène l'interrupteur dans la position qui ferme le circuit permanent et qui immobilise par conséquent les aiguilles.

Analyse des gaz. — On amène le ménisque de mercure à la division O et on prendra la précaution pour chaque lecture sur l'eudiomètre d'amener toujours le mercure de façon à ce que son ménisque présente une convexité maximum : c'est celle qu'on obtient en faisant toujours monter le mercure avant toute lecture. Il est alors possible de faire des lectures dans des conditions comparables. On amène les gaz contenus dans l'eudiomètre à la pression barométrique en ouvrant un instant le robinet (14) et en reliant le robinet (15) au laboratoire de potasse. On a marqué d'un trait à la plume le niveau atteint par la potasse dans le tube capillaire soudé au laboratoire et il ne reste plus

qu'à faire passer les gaz une ou deux fois sur la potasse (16) après avoir fermé le robinet (14). A la fin de l'analyse on ramène le niveau de la potasse dans la capillaire jusqu'au trait indiqué à la plume et le volume d'acide carbonique disparu se trouve indiqué par le niveau qu'atteint le mercure dans l'eudiomètre. L'absorption de l'acide carbonique a lieu très rapidement. Il suffit en général de deux contacts de ce gaz avec la potasse pendant 30 à 40 secondes environ.

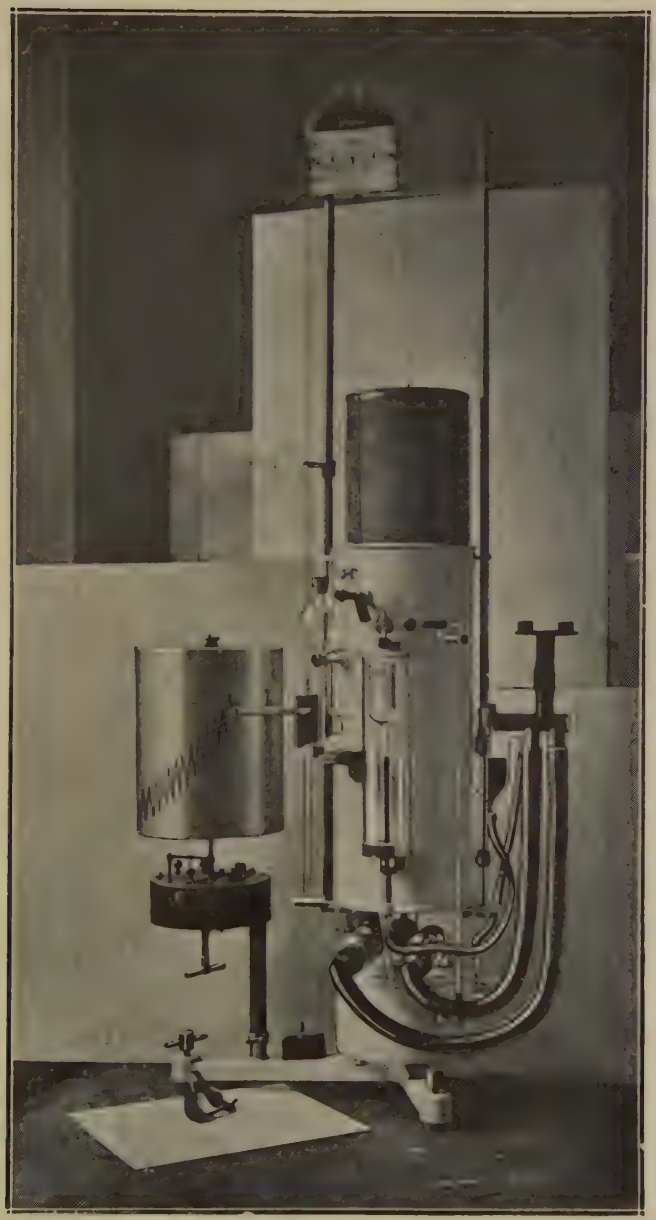
Calcul. — Une épreuve respiratoire faite avec ce dispositif permet de mesurer trois éléments : la consommation d'oxygène, au moyen du tracé, le débit respiratoire total inscrit sur le compteur et l'acide carbonique contenu dans 100 cc. d'air expirés que l'on obtient par l'analyse eudiométrique.

La mesure de l'oxygène consommée pendant une épreuve se fait suivant les indications de Bénédict et Roth : on mesure la dénivellation du tracé entre le début et la fin de l'épreuve au moyen d'une règle donnant le mm. et on multiplie ce chiffre par la constante de la cloche (c'est la capacité de la cloche en cc. par mm. de hauteur). Il faut ensuite ramener le volume à 0° et 760 mm. dépourvu d'humidité (1). On trouve ces coefficients dans les tables de Haldane. Il convient de remarquer qu'en utilisant comme absorbant pour l'acide carbonique la chaux

1. Si la température de l'eudiomètre est la même que celle de la cloche spirométrique cette correction devient inutile pour le calcul du Q. R.

sodée spéciale de Wilson ayant un degré d'humidité important (15-19%), l'oxygène contenu dans la cloche doit être considéré comme saturé d'humidité (Bédédict).

L'analyse eudiométrique donne la teneur en acide carbonique de 100 cc. de gaz ; soit X le nombre de cc. ainsi trouvé. Il en résulte que sur 100 cc. de gaz d'expiration X cc. seront absorbés par la chaux sodée ; il en passe donc (100-X) cc. dans la cloche spirométrique. Si le volume total de gaz passant dans la cloche spirométrique et inscrit au compteur est de V lit. le volume total d'acide carbonique éliminé est égal à : $\frac{X}{100 - X}$ X 100 V lit. Il ne reste plus qu'à faire la correction pour la température et la pression. Si la température de l'eudiomètre est égale à celle du spiromètre cette correction ne devient plus nécessaire dans les deux cas, lorsqu'on n'a en vue que la mesure du Q. R.



Appareil pour la mesure de la dépense calorique
et du Quotient respiratoire

Résultats expérimentaux.

1° **Étalonnage de l'appareil.** — Nous avons fait passer au moyen d'une pompe à piston de capacité de 372 cc. 2 des volumes d'air connus dans la cloche spirométrique et les avons comparés avec les indications du compteur. En 20 coups de piston on fait ainsi passer 7 lit. ,444 dans la cloche spirométrique, le compteur marquait dans deux épreuves successives le chiffre de 7 lit. 080. Il faut donc multiplier les indications données par le compteur par le coefficient $\frac{7,444}{7,080} = 1,051$.

En faisant subir d'autre part à la cloche spirométrique des dénivellations de valeur connue on trouve sur trois épreuves qu'une dénivellation de 297 mm. correspond à un volume de 6 lit. au compteur c'est-à-dire exactement à un volume de $6 \times 1,051 =$ 6 lit. 306, un cylindre du diamètre de la cloche et de 1 mm. de hauteur présente donc une capacité de 21 cc., 23 : c'est la constante de la cloche spirométrique.

2° **Tests avec l'alcool et épreuves physiologiques.** — Notre nouvelle technique ne peut prétendre à une certaine valeur que si elle satisfait à deux ordres d'épreuves différents. Tout d'abord une épreuve qui met en jeu des quantités connues de CO^2 et de O^2 doit donner des résultats satisfai-

sants. Pour ce faire la combustion de l'alcool a été reconnue comme parfaite ; on peut obtenir de l'alcool à un grand degré de pureté. Le Q. R. correspondant à la combustion de l'alcool se calcule de la façon suivante :

$$C^2H^6O + 3O^2 = 2CO^2 + 3H^2O$$

d'où

$$\frac{CO^2}{O^2} = \frac{2}{3} = 0{,}67.$$

On obtient par conséquent un Q.R. voisin de ceux qu'ont peut mesurer chez l'homme.

Cette méthode a été appliquée déjà il y a fort longtemps par Regnault et Reiset puis par Atwater et Bénédict et a été mise au point pour l'étude des appareils à circuit fermé par Bénédict et Carpenter.

Afin d'apprécier la valeur de notre méthode au point de vue physiologique il y a lieu de rechercher dans une série d'épreuves faites sur l'homme si l'on obtient des résultats identiques lorsque ces épreuves sont répétées à plusieurs reprises dans la même matinée à la suite d'un jeûne de 12 heures. Dans une conférence faite récemment à la Société d'Hygiène alimentaire F. Bénédict a montré que le Q.R. du sujet à jeun variait très peu au cours d'une matinée. Tout résultat différent doit faire penser à une surventilation ; aussi avons-nous étudié les échanges respiratoires de plusieurs sujets à jeun et à plusieurs reprises dans la même matinée.

a) *Tests avec l'alcool.* — Le dispositif que nous avons utilisé pour nos mesures est représenté sur la figure 5. On a relié la soupape d'inspiration à une pompe à piston au moyen d'un tube en T. La troisième branche de ce tube est reliée à un cylindre

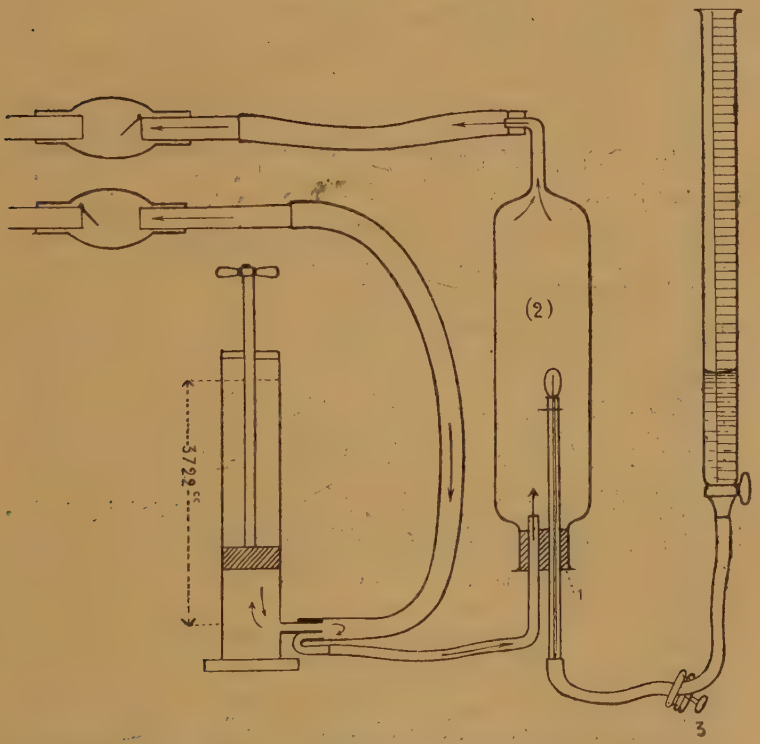


Fig. 5. — Appareil pour l'étude de la combustion de l'alcool.

en verre mince dans lequel on fait pénétrer également par sa partie inférieure munie d'un bouchon, un tube capillaire muni d'une mèche en amiante et relié à une burette remplie d'alcool absolu ; le cylindre se termine à sa partie supérieure par un tube

qui a été relié à la soupape d'expiration. Un coup d'œil sur le dessin montre clairement que lorsqu'on imprime au piston de la pompe un mouvement de va-et-vient les gaz circulent dans un circuit fermé dans le sens des flèches.

On s'assure d'abord de l'étanchéité de l'appareil en surchargeant la cloche, puis on imprime quelques mouvements au piston pour emplir le cylindre (2) d'oxygène. On retire ensuite le bouchon et on allume le brûleur qu'on remet immédiatement en place. Il est facile de régler le débit d'alcool au moyen de la pince (3) afin d'obtenir une flamme d'environ 1 cm. de hauteur. Puis on imprime lentement et régulièrement des mouvements de va-et-vient au piston de la pompe. On ne commence à faire les mesures qu'après 2 à 3'. Nous rappelons qu'elles comportent la mesure de l'oxygène sur le tracé, du débit respiratoire sur le compteur et de l'acide carbonique par l'analyse eudiométrique. La figure 3 nous donne un exemple de tracé tel qu'on l'obtient dans une pareille épreuve.

Voici les résultats que nous avons obtenus dans une série de 6 épreuves. Les températures dans l'eudiomètre et dans la cloche ayant été les mêmes (14°) et les gaz étant saturés d'humidité, nous n'avons pas fait de correction pour la température, la pression et l'humidité.

TABLEAU N.

Epreuve	1	2	3	4	5	6
Durée (en min.)	9	8	7	13	11	12
O^2 absorbé (en cc.) ...	670	850	1,318	755	658	967
Débit (en lit.)	13,73	14,22	14,165	20,19	14,53	19,600
O^2 %	3,35	4,18	6,18	2,58	2,98	3,35
O^2 total (en cc.)	460	594	876	520,5	433,2	656,5
Quotient respirat. ...	0,687	0,699	0,664	0,69	0,658	0,679

Quotient respiratoire moyen = 0,679.

Le Quotient respiratoire théorique est : 0,67. L'accord est donc satisfaisant. Il est à remarquer que l'intensité de la combustion a été très variable d'une épreuve à l'autre ; par exemple dans une épreuve de 7' la consommation d'oxygène a été de 1318 cc. et dans une épreuve de 11' seulement de 658 cc. On obtient cependant des Q.R. de valeur égale dans les deux épreuves. Cela prouve que les résultats obtenus avec l'appareil correspondent bien à la combustion de l'alcool.

b) *Epreuves faites sur l'homme.* — Nos épreuves ont porté sur des sujets à jeun au repos depuis une demi-heure. Voici les résultats que nous avons obtenus dans 6 épreuves.

1er Sujet R. W.			
Durée de la respiration avant l'épreuve	4'	4'	4'
Durée de l'épreuve	4'	3'	3'
Débit respir. par heure	472 l.	467 l.	486 l.
CO^2 %	4,20	4,17	4,20
CO^2 par heure	19 l. 85	19 l. 47	20 l. 24
O^2 par heure	20 l. 3	20 l. 8	20 l. 3
Q. R.	0,978	0,938	0,974
2e Sujet M. C.			
Durée de la respiration avant l'épreuve	5'	5'	6'
Durée de l'épreuve	5'	6'	6'
Débit respir. par heure	346 l.	345 l. 5	310 l.
CO^2 %	3,1	3,2	3,45
CO^2 par heure	10 l. 73	11 l. 05	10 l. 7
O^2 par heure	14 l. 6	14 l. 8	14 l. 1
Q. R.	0,758	0,748	0,759
3e Sujet M. C.			
Durée de la respiration avant l'épreuve	6'	5'	3'
Durée de l'épreuve	6'	6'	5'
Débit respir. par heure	357 l. 5	365 l. 5	338 l.
CO^2 %	3,25	3,05	3,2
CO^2 par heure	11 l. 6	11 l. 15	10 l. 82
O^2 par heure	14 l. 5	14 l. 25	13 l. 85
Q. R.	0,805	0,782	0,782
4e Sujet R. W.			
Durée de la respiration avant l'épreuve	6'	5'	6'
Durée de l'épreuve	4'	5'	5'
Débit respir. par heure	411 l.	429 l.	425 l.
CO^2 %	3,5	3,25	3,5
CO^2 par heure	14 l. 37	13 l. 95	14 l. 87
O^2 par heure	19 l. 83	18 l. 9	20 l. 0
Q. R.	0,723	0,736	0,744

5e Sujet R. W.

Durée de la respiration avant l'épreuve	13'	5'	6'
Durée de l'épreuve	4'	5'	3'
Débit respir. par heure	423 l.	380 l.	375 l.
CO^2 %	3,88	4,25	4,28
CO^2 par heure	16 l. 42	16 l. 2	16 l. 1
O^2 par heure	20 l. 65	20 l. 0	19 l. 8
Q. R.	0,79	0,81	0,813

6e Sujet J. L.

Durée de la respiration avant l'épreuve	8'	4'
Durée de l'épreuve	6'	5'
Débit respir. par heure	389 l.	400 l.
CO^2 %	3,72	3,80
CO^2 par heure	14 l. 47	15 l. 2
O^2 par heure	19 l. 3	18 l. 4
Q. R.	0,750	0,826

Il résulte des chiffres que nous donnons que dans la série d'épreuves faites sur le même sujet le taux d'acide carbonique éliminé et d'oxygène consommé varie dans de faibles limites. Quant au Q. R· il présente des écarts moyens suivants :

Ecarts moyens et écarts moyens %

Epreuve	1	2	3	4	5	6
Ecart	0,017	0,005	0,010	0,008	0,009	0,038
Ecart %	1,7	0,619	1,3	1,04	1,2	4,8

On obtient ainsi, sauf dans le dernier cas des résultats satisfaisants. On peut donc admettre que dans les conditions où nous avons expérimenté il

n'y a pas eu, sauf peut-être dans le dernier cas (pour une raison que nous ignorons) de surventilation qui aurait pu modifier les échanges respiratoires d'une façon notable. De toute façon les écarts qu'on peut observer ne sont pas assez importants pour empêcher de constater les variations du Q. R. qu'on est amené à mesurer après administration d'hydrates de carbone. On peut d'ailleurs faire au moyen de notre nouvel appareil les épreuves en double ou en triple et calculer ainsi un Q. R. moyen qui, croyons-nous est plus à l'abri de causes d'erreurs dues à une surventilation possible qu'une mesure unique, même faite avec des appareils de grande précision.

En résumé, la méthode que nous venons de décrire donne des résultats satisfaisants pour la clinique ; elle présente l'avantage d'être d'une exécution facile et rapide et de donner un tracé respiratoire qui permet d'apprécier la régularité de la respiration qui est très importante à connaître si l'on veut correctement interpréter le rapport $\frac{CO^2}{O^2}$.

DEUXIÈME PARTIE

MÉTABOLISME DES HYDRATES DE CARBONE DANS LE CANCER

L'étude du métabolisme des hydrates de carbone dans le cancer a été entreprise il y a plusieurs années par Warburg et ses collaborateurs, et a donné des resultats importants pour la compréhension de la physio-pathologie de la cellule cancéreuse. Si cette étude a eu pour objet le métabolisme des hydrates de carbone plutôt que tout autre transformation chimique susceptible de se produire dans la cellule cancéreuse, comme par exemple l'hydrolyse des sucres, ou la digestion tryptique des albuminoïdes, cela n'est pas dû à un hasard fortuit, mais tient au caractère dominant de la cellule cancéreuse, l'exubérance de sa croissance, comparable à celle de la cellule embryonnaire.

Or, le problème de la croissance et de la division cellulaire est lié du point de vue physico-chimique, à la nutrition cellulaire et plus particulièrement au métabolisme des aliments énergétiques. Une cellule qui croît et qui se divise a besoin d'un apport

supplémentaire d'énergie et cette énergie lui est fournie par les oxydations et plus particulièrement par celle des hydrates de carbone qui peuvent à eux seuls satisfaire à tous les besoins énergétiques de la cellule. Le problème physico-chimique le plus directement en rapport avec la croissance et la division cellulaire est celui du bilan des oxydations, de leur intensité, de leur caractère, des substances qui y participent.

C'est donc à la fois un problème qualitatif et quantitatif, et son étude implique la connaissance du métabolisme de la cellule normale.

Tel est le point de départ des recherches de Warburg sur le métabolisme dans la cellule cancéreuse.

Ces recherches ont tout d'abord été entreprises sur des coupes de tissu cancéreux en survie dans un milieu artificiel, puis on a recherché s'il était possible d'étendre les résultats ainsi obtenus au métabolisme de la tumeur cancéreuse *in vivo*. En étendant le problème du métabolisme des hydrates de carbone à l'animal entier, plusieurs expérimentateurs ont été amenés à envisager l'existence d'un terrain particulièrement favorable à l'éclosion et au développement du cancer et caractérisé par un trouble de la fonction glycolytique dans l'organisme entier ; c'est ce dernier point de vue auquel nous nous sommes placé en étudiant le Q. R. chez les cancéreux.

Nous exposerons successivement :

1° Les recherches faites par Warburg et ses col-

laborateurs sur les tissus normaux et cancéreux *in vitro* ;

2° Les recherches sur le métabolisme des tumeurs néoplasiques *in vivo* ;

3° Les recherches sur la glyco-régulation chez les sujets cancéreux ou sur le métabolisme des hydrates de carbone par l'étude des variations du Q. R. après administration de sucre, ainsi que nous les avons pratiquées sur plusieurs sujets porteurs de tumeurs cancéreuses.

1° **Recherches sur la cellule cancéreuse in vitro.** — On peut étudier le métabolisme des hydrates de carbone sur des coupes de tissu frais de quelques dixièmes de millimètres d'épaisseur faites au rasoir. Ces dernières plongées dans une solution de Ringer continuent à respirer pendant quelques heures sans subir aucune altération profonde. Warburg et ses collaborateurs ont d'ailleurs pu greffer avec succès des coupes de tissu cancéreux qui avaient séjourné plusieurs heures dans une solution de Ringer. Les réactions cellulaires qu'on étudie ainsi *in vitro* sur des coupes préparées dans ces conditions correspondent donc bien à un acte physiologique et ne sont pas l'effet d'une altération cellulaire.

A. *Respiration.* — On sait qu'en présence d'oxygène, le gulcose est entièrement brûlé par la cellule et transformé en acide carbonique et en eau ; les phénomènes respiratoires sont donc intimement

liés au métabolisme des hydrates de carbone et ils peuvent servir à en mesurer l'intensité. En procédant ainsi Warbug et Minami ont mesuré dans les tissus adultes, dans les tissus normaux en voie de croissance et dans les tissus cancéreux l'intensité de la respiration qu'ils ont exprimée en mm^3. d'acide carbonique produit par mgr. de tissu sec et par heure. Les mesures ont été faites au moyen de l'appareil de Barcroft.

Respiration des tissus exprimée en mm^3 de CO_2 par mgr. de tissu sec et par heure

Tissus normaux adultes		Etats non stationnaires	
Gaine musculaire	très petite	Thymus jeune rat.	5,3
Muqueuse intest.	12,4	Gangl. lymph.	3,8
Foie, rat	11,6	Amygdale, homme	5,1
Rein, rat	21	Testicule, rat	12,3
Pancréas, chien	3,2	Subst. grise cerv.	10,7
Pancréas, lapin	4,6	Rétine	30,7
S.-maxil., lapin	4,1	Tissu embryon. de poule	10 .
Thyroïde, rat	13		
Néoplasmes :			
Carcinome, rat	7,2		
Carcinome, homme :			
Int. grêle	5,2	Gros intestin	7,5
Pénis	7,9	Peau	7,0

Il résulte des chiffres inscrits au tableau que les intensités respiratoires des tissus normaux, adultes et en voie de croissance sont très variables et que celles des tissus néoplasiques présentent des variations de même ordre. Le caractère anormal du tissu

cancéreux et en particulier la rapidité de sa croissance ne peuvent donc pas être expliqués par la respiration.

B. *Glycolyse.* — La respiration n'est cependant qu'une partie du métabolisme des hydrates de carbone, celle liée aux échanges gazeux. La consommation de glucose en est un autre élément. Mauriac, Bonnard et Servanti ont étudié cette consommation de glucose en mesurant la teneur en glucose d'un milieu de composition connue dans lequel avaient séjourné des coupes de tissu normal et cancéreux. Ces auteurs n'ont pas observé de différence entre les tissus normaux et cancéreux, sauf dans un cas d'épithélioma où la consommation de glucose était plus importante. Bornstein en autolysant le tissu cancéreux dans une solution sucrée a constaté une disparition du sucre dans la proportion de 30 à 40 %. Des expériences de contrôle, faites avec du tissu normal, ne laissaient apparaître aucune variation notable dans la teneur du milieu en glucose. Enfin Warburg, a mesuré la consommation du glucose dans un milieu de Ringer dans lequel séjournaient pendant deux heures des coupes de tissu cancéreux. Dans deux expériences on trouvait au début de l'épreuve 0 gr. 060 et 0 gr. 075 de glucose dans le milieu, et après deux heures de contact 0 gr. 029 et 0 gr. 045. On peut calculer ainsi qu'en une heure 1 mgr. de tissu frais fait disparaître 0 mmgr. 085 et 0 mgr. 1 de glucose dans les deux cas. L'intensité respira-

toire du tissu cancéreux étant en moyenne de 8 mm^3, 3 de CO^2 par mgr. de tissu et par heure, la quantité de glucose correspondante est égale à 0 mgr. 011. Or il disparaît du milieu 0 mgr. 1 de glucose, donc 9 fois plus que la quantité susceptible d'être détruite par la respiration. Dans le tissu sain, au contraire, on ne pouvait mesurer aucune différence, tout le glucose détruit avait été transformé en CO^2.

L'étude des bilans permet donc de constater qu'il existe au moins deux manières pour le sucre d'être détruit. L'une d'elles aboutit à CO^2 (et H^2O), elle ne suffit pas à expliquer entièrement la disparition du sucre dans le tissu cancéreux. La cellule cancéreuse possède un autre moyen de détruire le glucose sans donner naissance à de l'acide carbonique ; il était naturel de rapporter ce dédoublement du sucre au phénomène connu sous le nom de glycolyse et découvert depuis longtemps par Lépine. Cet auteur avait montré que le sucre du sang *in vitro* disparaissait progressivement et on sait par les travaux d'Embden et de ses collaborateurs, que le sucre dans ces conditions est transformé en acide lactique. Une molécule de glucose par scission et transposition moléculaire peut ainsi donner naissance à 2 molécules d'acide lactique. Cette formation d'acide lactique est bien connue pour certaines bactéries mais moins bien pour les tissus normaux ; elle a cependant été mise en évidence par Embden dans le foie perfusé, par Meyerhoff, Fletcher,

Hopkins, Hill dans le muscle au moment de la contraction. En s'inspirant de ces données, Warburg et ses collaborateurs ont recherché dans les tissus cancéreux l'acide lactique, dont ils supposaient la formation dans la glycolyse active qui a lieu dans ces tissus ; ils ont en effet trouvé 0 mgr. 09 d'acide lactique dans une solution de Ringer ou avait baigné du tissu cancéreux alors que dans le même temps la consommation de glucose avait été de 0 mgr. 1. Ces auteurs ont observé dans les coupes de tissus normaux également la formation d'acide lactique, mais à un taux infiniment plus faible.

On vient de voir dans les chapitres précédents que la respiration de la cellule cancéreuse ne diffère pas beaucoup de celle des tissus normaux ; il n'en est plus de même pour la glycolyse. En aérobiose celle-ci est extrêmement faible dans les tissus normaux adultes ; elle est encore très faible dans les tissus normaux en voie de croissance, comme le thymus, le testicule, les ganglions lymphatiques, l'amygdale, l'embryon de poulet ; elle oscille entre 0 et 7.

Au contraire, les tissus hyperplasiés, en particulier le carcinome, le sarcome de Rous, accusent en aérobiose une glycolyse considérable de 25. Lorsqu'on étudie les mêmes tissus en anaérobiose, on observe un fait du plus haut intérêt ; les tissus normaux, mais surtout le tissu embryonnaire, présentent alors une glycolyse considérable, comparable à celle que donne le carcinome du rat. On en

conclut que la propriété de glycolyser le sucre à un degré notable n'est donc pas une qualité propre au tissu néoplasique, mais elle existe dans tous les tissus normaux, à un degré d'autant plus important que la croissance est active. Mais tandis que la respiration fait disparaître la glycolyse dans les tissus normaux, ou la fait diminuer considérablement dans les tissus embryonnaires, elle ne fait que légèrement diminuer la glycolyse dans le tissu cancéreux. Le tableau suivant extrait d'un travail de Warburg fera encore mieux apparaître cette différence.

	Respir.	Glyco-aérobie	Glycolyse anaérobie	Glycolyse aérobie respir.
Carcin. rat.	7,2	25	31	3,9
Emb. poulet.....	10	1,1	20,6	0,1

Les intensités respiratoires du carcinome du rat et de l'embryon de poulet sont très voisines l'une de l'autre ; en anaérobiose on mesure des intensités glycolytiques du même ordre de grandeur, 31 et 20,6. En aérobiose, au contraire, on voit apparaître de grandes différences ; tandis que la glycolyse chez l'embryon de poulet devient très faible, égale à 1,1, celle du carcinome du rat, au contraire, n'a que légèrement fléchi et se maintient à 25. Le dernier rapport, $\frac{\text{glycolyse-aérobie}}{\text{respiration}}$ montre qu'à intensités respiratoires égales, la glycolyse dans le

carcinome du rat est presque 40 fois plus importante.

En résumé, les recherches de Warburg montrent que le métabolisme du glucose dans toutes les cellules vivantes présente un caractère double : métabolisme aérobie caractérisé par l'intensité de la respiration, et métabolisme anaérobie qu'on caractérise par l'intensité de la glycolyse. Ces deux transformations ne sont pas indépendantes l'une de l'autre, mais sont intimement liées entre elles par un mécanisme tel que celui décrit pour le muscle par Meyerhoff ; la respiration fait donc diminuer la glycolyse. Mais il existe une différence fondamentale entre le tissu normal et le tissu cancéreux dans le rapport de la respiration à la glycolyse. Dans le tissu normal, celle-ci suffit à faire disparaître la glycolyse ; elle est inapte à la faire disparaître dans le tissu cancéreux.

2° **Recherches sur le cancer « in vivo ».** — Il reste à savoir si on rencontre ces différences fondamentales entre le tissu normal et le tissu cancéreux dans les tumeurs *in vivo*. Les conditions d'aération des tissus ne sont plus comparables à celles auxquelles sont soumises les coupes de tissu cancéreux. On a également recherché quelle était alors la consommation du glucose, la production d'acide lactique et l'intensité de la respiration. Là encore les travaux de l'école de Warburg ont beaucoup contribué à résoudre cette question.

1° *Alimentation des tissus en glucose.* — Le meilleur procédé, celui appliqué par Warburg, consiste à doser le glucose dans l'artère, et dans la veine qui irriguent un néoplasme. Les auteurs ont ainsi obtenu les résultats suivants :

Milligr. de glucose dans 100 cc. de sang

		Artère Co	Veine C	Co-C
Normal	Jugulaire	99	97	2
	Rénale	111	108	3
	Iliaque	143	125	18
	Porte à jeun	91	75	16
	Sarcome Jensen.	124	54	70

Les chiffres du tableau font apparaître une différence importante entre les tissus sains et les tissus cancéreux. Tandis que les territoires irrigués par la jugulaire, la rénale, l'iliaque et la veine porte empruntent de 2 à 16 mgr. de sucre à 100 cc. de sang, le sarcome de Jensen en emprunte 70 mgr.

2° *Formation de l'acide lactique.* — En dosant le glucose et l'acide lactique du sang des veines axillaires de poules, dont une aile portait un sarcome de Rous, C. et F. Cory ont trouvé dans 100 cc. de sang du côté du cancer 23 mgr. de glucose en moins et 10 mgr. d'acide lactique en plus que du côté normal. Warburg en faisant des mesures analogues a trouvé une augmentation de l'acide lactique dans la veine lorsque le sang provenait d'une tumeur.

3° *Bilan du métabolisme des hydrates de carbone dans le cancer « in vivo »*. — On peut se faire une idée de la manière dont la consommation du glucose est répartie entre la fermentation et la respiration, avec les données précédemment établies. A 100 cc. de sang la tumeur emprunte en moyenne 70 mgr. de glucose et lui cède 46 mgr. d'acide lactique. Soixante-six pour cent du sucre sont consommés par la glycolyse et le reste, soit trente-quatre pour cent par la respiration. Le métabolisme glycolytique des hydrates de carbone dans le cancer étudié *in vivo* est donc considérable.

4° *Métabolisme des hydrates de carbone chez les cancéreux*. — Les recherches de Warburg nous ont montré qu'il existe dans les tissus cancéreux un trouble profond du métabolisme des hydrates de carbone ; elles permettent même de se faire une idée sur la nature de ce trouble. Elles montrent enfin que ce trouble est intimement lié au caractère physiologique le plus important, l'exubérance de sa croissance. La glycolyse excessive de la cellule cancéreuse en aérobiose en est l'expression physico-chimique. Il est donc possible de considérer le problème de la génèse du cancer sous un angle nouveau et il y a alors lieu de rechercher les causes qui déterminent le trouble profond du métabolisme des hydrates de carbone. Celles-ci peuvent être d'ordre local, comme l'asphyxie locale chronique des tissus en puissance de cancérisation invoquée par Warburg, et qui aboutit à l'anaérobiose

permanente de ces tissus, ou d'ordre général comme la perturbation d'un des multiples mécanismes qui interviennent dans la longue étape de la dégradation du glucose, par exemple un trouble de la fonction respiratoire, glycolytique ou même glyco régulatrice. Ces causes favorisantes constitueraient ainsi le terrain cancéreux dont on a depuis longtemps affirmé l'existence. C'est de cette deuxième hypothèse que procèdent les travaux qui ont pour but de démontrer l'existence d'un trouble du métabolisme des sucres chez les sujets cancéreux ou chez les animaux goudronnés à un stade appelé pré-cancer. Ces travaux ont pour objet, soit l'étude de la glyco-régulation par des épreuves de glycémie alimentaire ou des oxydations par la recherche du métabolisme basal, ou plus particulièrement l'oxydation du glucose par la recherche du Q. R. à jeun et après administration de glucose.

Glyco-régulation dans le cancer. — Les premiers travaux sur ce sujet remontent à 1885 et sont dus à Freud. Cet auteur démontra le premier l'existence d'une hyperglycémie alimentaire dans le cancer. Trinkler en 1890 reprit l'étude de la glycémie et conclut de ses recherches que l'hyperglycémie existe toujours dans cette affection. Il observa d'autre part que dans les carcinomes des organes internes celle-ci est toujours plus importante que dans les cancers cutanés.

Plus récemment Rhodenburg, Bernard et Krehbiel ont repris l'étude de la glycémie alimentaire. Ils

trouvent que les trois paramètres caractéristiques de la courbe d'hyperglycémie, l'intensité maximum de l'hyperglycémie, le moment de son apparition et le retour à la glycémie normale diffèrent chez les cancéreux des chiffres qu'on observe chez un sujet normal. L'ingestion de 120 gr. de glucose détermine chez le sujet cancéreux une glycémie maxima inférieure à celle du sujet normal. Le maximum apparaît normalement après 45'. chez le cancéreux après une heure et plus. Enfin le retour à la normale se fait chez le sujet normal en 2 heures; chez le sujet cancéreux en 3 à 4 heures. Ainsi est formée une courbe caractéristique que les auteurs observent dans 24 cas de carcinome et dans un cas de sarcome. L'hyperglycémie enfin est indépendante du siège de la tumeur ; on l'observe dans les cancers digestifs comme dans ceux du poumon et de la peau. Il faut cependant remarquer que Rhodenburg, Bernard et Krehbiel ont obtenu des résultats analogues dans des cas de néphrite, de diabète, de syphilis, dans la tuberculose et dans la grossesse. La valeur diagnostique de ces recherches sur laquelle ces auteurs avaient particulièrement insisté, s'en trouve donc fortement affaiblie. Néanmoins ces travaux mettent en évidence l'existence d'un trouble de la glyco-régulation dans le cancer.

Slosse et Reding étudiant les réactions humorales dans le cancer et dans le précancer, sont revenus récemment sur cette question. Ils ont administré à leurs patients une dose de 50 gr. de dextrose ; ils ont

commencé par examiner un groupe de témoins en ayant soin de ne choisir que des personnes n'ayant, parmi leurs ascendants directs aucun cancéreux. L'ingestion de glucose provoquait chez ces sujets une augmentation de la glycémie de 0 gr. 1 à 0 gr. 4 p. 1000 en moyenne de 0 gr. 22 p. 1000. Cette hyperglycémie maxima est atteinte en 30 minutes. Le retour à la glycémie normale s'effectue en 60 à 90'. La courbe d'hyperglycémie provoquée présente donc toujours une figure caractéristique par la modicité et la rapidité de sa flèche et par sa durée relativement courte.

Ils ont ensuite étudié cette courbe chez des cancéreux en ayant soin d'éliminer les vieillards, les cachectiques, les cancers digestifs avec stase alimentaire, les cancers du foie, de la thyroïde et du pancréas, parce que les troubles fonctionnels résultant d'une atteinte de ces organes peuvent suffire à modifier la glyco-régulation. On observe alors une courbe caractérisée par les éléments suivants : l'intensité de l'hyperglycémie dépasse 0 gr. 45 p. 1000 dans 90 % des cas. Le point culminant est atteint plus tardivement que chez les sujets normaux, après un temps en général supérieur à 60' ; et enfin le retour à la normale est notablement ralenti. Il ne se produit qu'après 2 ou 3 heures. Citronberg et Scherk ont publié des résultats analogues.

On peut aussi étudier la glyco-régulation en déterminant comme l'on fait Silberstein, Freud et Révez une courbe d'hypoglycémie qu'on peut obte-

nir par injection d'insuline. Ces auteurs ont vu que chez les cancéreux la chute de la glycémie est plus lente, et le retour au chiffre normal plus rapide que chez les sujets sains étudiés dans les mêmes conditions.

En résumé, l'étude de la glyco-régulation par la recherche de la glycémie montre l'existence d'une altération profonde de cette fonction. Or on sait que la glyco-régulation exerce une action considérable sur le métabolisme des hydrates de carbone. L'existence d'un trouble de la glyco-régulation dans le cancer doit donc faire penser à un trouble du métabolisme des hydrates de carbone dans tout l'organisme d'un sujet porteur d'une tumeur cancéreuse.

Respiration chez les cancéreux. — L'intensité globale des oxydations peut être recherchée par la mesure du métabolisme basal. M. Sendrail a étudié le métabolisme basal chez le lapin porteur d'une tumeur cancéreuse et a observé un abaissement du métabolisme basal au-dessous de la normale. Cramer, Magnus Lévy, Händel étudiant le métabolisme basal chez l'homme l'ont toujours trouvé abaissé dans le cancer. Heindl Trauler a étudié le métabolisme basal chez 46 sujets cancéreux ; il a trouvé dans quelques cas des chiffres normaux, d'autres au contraire augmentés. Il y aurait, pour cet auteur, un rapport entre l'augmentation du métabolisme basal et la rapidité de croissance de la tumeur cancéreuse. Il ne semble pas qu'on puisse tirer de ces

données des conclusions simples concernant les modifications des échanges chez les cancéreux.

Métabolisme des hydrates de carbone chez les cancéreux. — La première partie de notre travail a été consacrée à l'étude théorique du Q.R. et de son interprétation. On sait que le seul moyen actuellement connu pour évaluer exactemant le métabolisme des hydrates de carbone était la recherche du Q.R. Silberstein, Freud et Révéz ont employé cette méthode pour étudier le métabolisme des hydrates de carbone chez des souris goudronnées qui se trouvaient soit au stade de précancer, ou qui portaient déjà des tumeurs. En étudiant les échanges respiratoires d'un lot de souris normales qui venaient d'absorber des hydrates de carbone ces auteurs ont trouvé un Q. R. très élevé, en général égal à un. Au contraire, le lot de souris cancéreuses ou pré-cancéreuses étudié dans les mêmes conditions donnait des résultats différents. Le Q. R. ne s'élevait pas au-dessus de 0,85. Le trouble du métabolisme des hydrates de carbone n'est donc pas seulement un caractère du tissu cancéreux, comme l'ont vu Warburg et ses collaborateurs, il affecte l'organisme entier porteur d'une tumeur ou en puissance de cancérisation.

Nous avons pensé qu'il était intéressant d'étudier le métabolisme des hydrates de carbone chez les cancéreux. On peut évaluer cette activité par la recherche du Q.R. à jeun, mais étant donné l'extrême variabilité de ce Q. R. chez le sujet normal il est possible de se faire une idée de ce métabolisme

en étudiant le Q. R. à la suite d'une épreuve alimentaire faite avec du glucose. On sait que l'ingestion de glucose fait augmenter chez le sujet normal les oxydations aux dépens des hydrates de carbone. Nous avons montré avec MM. Cl. Gautier et C. Dreyfus que les échanges respiratoires ne sont alors pas obligatoirement modifiés, il y a souvent oxydation préférentielle du glucose, l'oxydation aux dépens des graisses diminuant d'un taux équivalent. On trouve dans la littérature des Q. R. assez variables après administration de glucose ; ils varient naturellement suivant la quantité de glucose qui a été employée. Nous avons dû faire quelques épreuves chez le sujet normal en mesurant le Q. R. avant l'épreuve alimentaire une demi-heure après, une heure un quart après et deux heures après. Nous avons fait ingérer après l'épreuve à jeun 100 gr. de glucose anhydre, qu'on a fait dissoudre dans environ 150 gr. d'eau tiède. Nous avons en même temps mesuré la consommation d'oxygène et calculé la dépense calorique correspondante.

Nos épreuves ont porté sur 6 sujets normaux. Voici nos résultats :

		Quotient Respiratoire				Dépense calorique par heure			
No	Sujet	Avant	1/2 h. après	1 h. 1/4 après	2 h. après	Avant	1/2 h. après	1 h. 1/4 après	2 h. après
17	N.	0,841	0,908	1,00	1,00	60,6	64,7	62,6	63,7
18	G. E. ...	0,907	0,894	1,00	1,00	56	63,8	56,9	54,0
19	B. O. ...	0,832	0,849	—	1,04	84,6	94,3	—	102,1
20	G. O. ...	0,949	0,890	0,905	0,961	—	—	—	—
21	W.	0,773	—	—	0,979	—	—	—	—
22	H.	0,783	—	—	0,940	—	—	—	—

L'examen du tableau montre que chez les sujets normaux le quotient respiratoire à jeun est très variable, il varie de 0,77 à 0,949, c'est là une notion d'ailleurs bien connue. L'ingestion de 100 gr. de glucose est suivie chez tous nos sujets d'une augmentation du Q. R. Il atteint son maximum dans la dernière épreuve que nous avons pratiquée 2 heures après l'administration de glucose. Le Q. R. atteint alors des valeurs voisines de 1 et dans aucun de nos cas il n'est inférieur à 0,940. L'ingestion de glucose fait donc augmenter les combustions en faveur des hydrates de carbone chez le sujet normal, et la mesure du Q. R. permet de s'en rendre compte. Nous avons mesuré la dépense calorique dans 3 cas, nous l'avons trouvée légèrement augmentée, mais d'une façon irrégulière. Nous avions déjà attiré l'attention sur la grande variabilité des dépenses caloriques à la suite de l'ingestion d'hydrates de carbone.

Les sujets cancéreux que nous avons étudiés ne présentaient aucun de la cachexie et le diagnostic avait été porté par la biopsie ou par le clinique. Nos malades provenaient de la Clinique médicale de Cochin ou des Services de chirurgie du Professeur Delbet et du Dr Leveuf que nous remercions bien d'avoir facilité nos recherches. Voici les résultats que nous avons obtenus chez 10 malades :

N°	malades	Diagnostic	Quotients respiratoires				Dépenses caloriques			
			Avant	1/2 h. après	1 h. 1/4 après	2 h. après	Avant	1/2 h. après	1 h. 1/4 après	2 h. après
1	M. G.	Cancer du col de l'utérus ...	0,927	0,847	0,902	0,919	54,1	64,7	60,5	61,4
2	M. D.	Cancer du col de l'utérus ...	0,766	0,716	0,774	0,772	30,0	48,5	47,6	51,2
3	A. B.	Cancer de la face au début .	0,652	0,724	0,798	0,823	56,3	50,4	58,1	56,3
4	L. B.	Cancer du sein opéré, récid...	0,717	0,752	0,850	0,919	53,7	57,3	54,7	57,4
5	R. F.	Cancer du rectum	0,757	0,777	0,814	0,845	81,8	86,1	92,2	92,2
6	V.	Cancer gastrique.....	0,719	—	0,848	0,868	—	—	—	—
7	H. P.	Cancer gastrique	0,708	0,798	0,845	0,890	52,8	55,1	51,8	48,0
8	E. M.	Cancer gastrique.....	0,720	0,738	0,738	0,764	52,6	60,3	60,5	62,4
9	F. D.	Cancer gastrique.....	0,770	—	0,858	0,929	52,5	—	50,0	50,4
10	I. L.	Cancer de l'utérus	0,791	0,929	0,984	0,973	47,6	55,6	58,0	58,0
11	S. V.	Cancer de l'utérus	0,733	0,795	0,941	0,890	47,1	50,5	54,1	11—
12	I. G.	Cancer gastrique.....	0,779	0,833	0,898	0,890	40,2	43,4	42,6	43,1

Il résulte des chiffres inscrits au tableau que le Q. R. des sujets pris à jeun accuse des valeurs extrêmement variables, ils sont cependant plutôt inférieurs aux chiffres normaux ; le sujet cancéreux aurait donc moins tendance à brûler les hydrates de

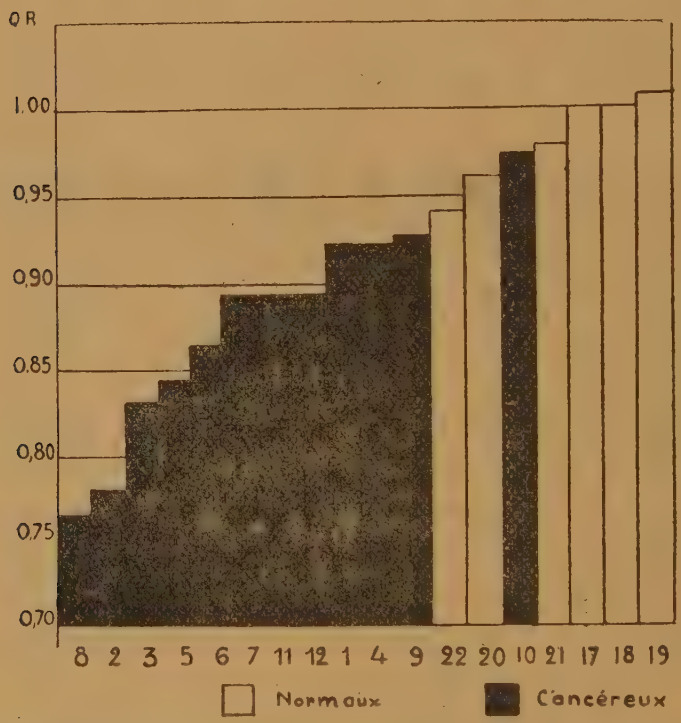


Fig. — Quotient respiratoire 2 heures après un repas d'épreuve

carbone que le sujet normal. L'ingestion de 100 gr. de glucose fait augmenter chez ces malades également le Q. R., mais cette augmentation paraît moins rapide que chez le sujet normal ; elle atteint cependant son maximum dans les limites de temps où

nous avons opéré au moment de la dernière épreuve 2 heures après l'ingestion de glucose. Mais ce maximum qui, dans nos cas normaux était voisin de un et ne descendait jamais au-dessous de 0,940, reste de beaucoup inférieur dans nos cas pathologiques. Sauf dans un cas où le Q. R. atteint le chiffre de 0,973 les Q. R. varient de 0,764 à 0,929. Cette différence entre les sujets normaux et les cancéreux, apparaît d'une façon très nette dans le graphique (fig. 3) où nous avons représenté les hausses maxima du Q. R. 2 heures après ingestion de sucre en allant depuis les hausses les moins élevées jusqu'aux hausses les plus fortes.

Quant aux dépenses caloriques, elles augmentent également après le repas de glucose, mais cette augmentation est du même ordre que celle qu'on est amené à observer chez le sujet normal. Il semble donc bien que le sujet cancéreux présente une activité glycolytique nettement inférieure à celle du sujet normal.

Nos recherches ne sont pas assez nombreuses pour permettre à elles seules de conclure à l'existence générale d'un trouble profond du métabolisme des hydrates de carbone chez le cancéreux, elles sont cependant d'une manière générale, en accord avec les résultats qu'ont obtenus les auteurs qui ont étudié soit la glyco-régulation chez l'homme, ou le Quotient respiratoire chez l'animal. On peut en outre éliminer dans nos résultats toute cause d'ordre local capable à elle seule de modifier le métabo-

lisme des hydrates de carbone. L'insuffisance glycolytique n'apparaît pas seulement dans les cancers du tube digestif, mais également dans ceux de l'utérus, de la face et du sein. Enfin, nous avons eu soin de ne choisir que des sujets non cachectiques et présentant un bon état général. Nos résultats permettent donc d'affirmer que le cancer, maladie locale au début, est souvent accompagné de troubles d'ordre général, en particulier d'un trouble du métabolisme des hydrates de carbone se traduisant par une insuffisance glycolytique après une épreuve alimentaire.

CONCLUSIONS

1° La recherche du Quotient respiratoire est la seule méthode qui permette actuellement de se rendre compte de la combustion des hydrates de carbone et des graisses dans l'organisme.

2° La mesure du Quotient respiratoire est actuellement une épreuve très délicate et difficile à réaliser en clinique en raison de la complexité des manipulations, de leur longue durée et en raison de l'existence de causes physiologiques qui peuvent en fausser les résultats particulièrement l'irrégularité de la respiration et la surventilation.

3° Nous avons décrit un nouveau dispositif de clinique qui permet dans un temps court (1/4 d'heure environ) d'effectuer des mesures du Quotient respiratoire et qui est d'un maniement aisé. Ce dispositif permet en outre de déceler des causes d'erreur d'ordre physiologique pouvant troubler les échanges gazeux, la respiration irrégulière et la surventilation.

4° Afin d'apprécier l'exactitude de cette méthode nous avons étudié la combustion de l'alcool dans notre appareil au moyen d'une technique décrite par

Carpenter. Nous avons obtenu des résultats qui concordent avec les chiffres théoriques.

5° Des épreuves répétées à plusieurs reprises sur un sujet dans la même matinée nous ont donné des Quotients respiratoires qui variaient peu d'une épreuve à l'autre.

6° Nous avons décrit notre technique expérimentale et le détail des calculs.

7° La recherche du métabolisme des hydrates de carbone présente un grand intérêt chez les cancéreux depuis les études classiques faites par Warbrovg et ses collaborateurs sur le métabolisme du tissu cancéreux et des tumeurs cancéreuses.

8° L'existence d'un trouble du métabolisme des hydrates de carbone chez les animaux ou chez les sujets porteurs de tumeurs cancéreuses a été affirmée par de nombreux auteurs. Ces études ont particulièrement porté sur la glycorégulation.

9° On peut se faire une idée de l'activité glycolytique en étudiant les variations du Quotient respiratoire et de la dépense calorique chez un sujet qui vient d'ingérer des hydrates de carbone. Nous avons ainsi étudié les variations du Quotient respiratoire chez 6 sujets normaux et chez 12 sujets porteurs de tumeurs cancéreuses, à jeun et après ingestion de 100 grammes de glucose.

10° La dépense calorique augmente après l'ingestion d'hydrates de carbone d'une facon irrégulière chez le sujet normal comme chez le sujet cancéreux sans qu'on puisse observer de différence très nette.

11° Il résulte par contre de l'étude du Quotient respiratoire que les sujets cancéreux présentent une insuffisance glycolytique très nette par rapport aux sujets normaux. Cette insuffisance glycolytique apparaît déjà à jeun, mais plus particulièrement dans le Quotient respiratoire qu'on mesure deux heures après le repas d'épreuve. L'existence d'un trouble d'ordre général comme celui du métabolisme des hydrates de carbone chez des sujets porteurs de tumeurs cancéreuses vient ainsi préciser la notion du terrain cancéreux.

Vu : le Président de la thèse,
DESGREZ

Vu : le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

On trouvera une bibliographie plus complète dans les travaux marqués d'une astérisque (*).

§ I. — Le Quotient respiratoire.

* *Lusk.* — The elements of the science of nutrition (Saunders et Cy Philadelphia and London, 1917).

* *Du Bois.* — Basal metabolism in health and disease.

* *Gauthier* (*C. L.*) et *Wolff* (*R.*). — Le métabolisme basal ; ses applications en clinique. Doin, 1928.

Carpenter et *Fox.* — Alcool check experience with portable rèspiration apparatus (Boston Méd. and Surg. Journ., 1923, t. 189, nº 16, p. 551 à 561).

Roth. — Clinical observations with benedicts new portable respiration apparatus (Boston, Méd. and Surg. Journ., 1921, t. 184, nº 9, p. 222 à 230).

* *Grafe.* — Die pathologische Physiologie des gesammtstoff-und Kraftwechsels bei der Ernahrung des Menschen Erg. Physiol., 1923, 212, p. 1.

Michaëlis. — Journ. biol. chem., 1924, t. 59, p. 51.

Regnault et *Reiset.* — Ann. chim. phys., Paris, 1849, 26.

Lefèvre. — Chaleur animale. Paris, 1911.

Wilson. — Boston med. and Surg. J., 1922, t. 86, p. 133.

§ II. — Métabolisme des hydrates de carbone dans le cancer.

Warburg. — Stoffwechsel der Tuomoren. Springer. Berlin, 1927 ; trad. franç. Alcan. Paris, 1928.

Warburg, Posner et *Negeleïn*. — Stoffwechsel in Carcinomzellen Bio. Z., t. 152, p. 309, 1924.

Embden et *Krauss*. — Bio. Z., t. 45, p. 1, 1912.

Mayerhoff. — Arch. für ges. Phys., t. 185, p. 11, 1920 ; t. 188, p. 114, 1921.

Minami. — Bio. Z., t. 142, p. 334, 1923.

Friedenwald et *Grove*. — Sugar tolerance test in cancer (Am. Jour. Med. Sc., t. 163, p. 1, 1922).

Rhodenburg et *Krehbiel*. — Journ. Am. Med. Ass., 1919, t. 72, p. 1258).

Slosse et *Reding*. — Bull. Acad. Roy. Med. Bruxelles, t. 3, n° 6, p. 405, 1927.

Sendrail. — Des modifications du métabolisme basal au cours du cancer expérimental (Compte-rendu de la Soc. de Biol., 1925, p. 979).

Perachia. — Cancro et metabolisme basal. Tumori Milan, 1928, n° 4, p. 326 à 36.

Heindel, Trauner. — Der Grundumsatz von Carcinomkranken (Mitt. aus Grenzgeb. d. Med. und Chir. Iéna, 1927, n° 3, p. 426 à 432).

Lévy (*M.*). — Einfluss von Krankheiten auf den Energiehaushalt im Ruhezustand (Z. Klin. Med., t. 60, p. 177, 1906).

Joltrain, Wolff et *Révez*. — Cancer et trouble du métabolisme des sucres (Bull. Ass. Fr. Etude Cancer, t. 17, n° 3, mars 1928).

Silberstein, Freud et *Révez*. — Wiener Klin. Woch., 1925, t. 13, p. 356 et Bio. Z., 1927, p. 181 à 205.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

AVANT-PROPOS 11

PLAN 14

PREMIÈRE PARTIE. — *Le Quotient respiratoire* 15

Généralités 15

Métabolisme des hydrates de carbone 16

Métabolisme des graisses 17

Oxydation des protéines 18

Oxydations portant sur un mélange 18

Mesure du Q. R 23

Généralités 23

Méthode eudiométrique 27

Nouvelle méthode clinique 32

Description de l'appareil 33

Recherche du Q. R 43

Résultats expérimentaux 47

Tests avec l'alcool 49

Epreuves faites sur l'homme 51

DEUXIÈME PARTIE. — *Métabolisme des hydrates de carbone dans le cancer* 55

Recherches sur la cellule cancéreuse 57

Respiration 57

Glycolyse 59

Recherches sur le cancer *in vivo* 63

Alimentation des tissus en glucose 64

Formation d'acide lactique 64

Bilan du métabolisme des h. d. c..... 65
Métabolisme des hydrates de carbone chez les cancéreux..... 65
Glycorégulation dans le cancer..... 66
Respiration chez les cancéreux..... 69
Activité glycolytique..... 70
Conclusions..... 77
Bibliographie..... 81

588. — Impr. de la Faculté de Méd., Jouve et Cie; 15, rue Racine, Paris. — 11-1929